

**Synthese und Untersuchung der  
Erkennungseigenschaften von auf BINOL  
basierenden Rezeptoren zur Erkennung von  
Kohlenhydraten**

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

**Anke Laures**

aus

Prüm

Bonn, 2013



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2010 bis Dezember 2013 am Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Arne Lützen angefertigt.

Tag der Promotion: 24.02.2014

Erscheinungsjahr: 2014

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

1. Gutachter: Prof. Dr. Arne Lützen
2. Gutachter: Prof. Dr. Andreas Gansäuer



## Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Arne Lützen für die Weiterführung der interessanten Themenstellung der Diplomarbeit, für die hervorragende Betreuung, Unterstützung und Begutachtung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Andreas Gansäuer danke ich herzlich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Desweiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Johannes Beck für die Übernahme des fachnahen und Herrn Prof. Dr. Gerd Bendas für die Übernahme des fachangrenzenden Gutachtens.

Für die Aufnahme der NMR- und Masse-Spektren sowie für die Anfertigung der Elementaranalysen bedanke ich mich bei der analytischen Abteilung der chemischen Institute der Universität Bonn.

Außerdem möchte ich allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern des Arbeitskreises für die angenehme Arbeitsatmosphäre danken.

Dem „hinteren Labor“ möchte ich für die Hilfsbereitschaft und gute Laune bei der Laborarbeit danken.

Es freut mich sehr, dass die Arbeitsgruppe durch das gemeinsame Mittagessen, die netten Kaffeerunden und diverse Freizeitaktivitäten so gut zusammen gewachsen ist, wobei vor allem Louie hierbei nicht unerwähnt bleiben sollte.

Ich hoffe, dass die Arbeitsgruppe diesen Zusammenhalt pflegt und ich auch weiterhin bei den außeruniversitären Veranstaltungen willkommen bin.

Anna und Katharina danke ich für die gemütlichen Mädelsabende und dafür, dass sie immer ein offenes Ohr für mich haben.

Mein größter Dank gilt meinem Vater für die Unterstützung während der nicht immer leichten Zeit.

Andi danke ich für die wundervolle gemeinsame Zeit.



# Inhaltsverzeichnis

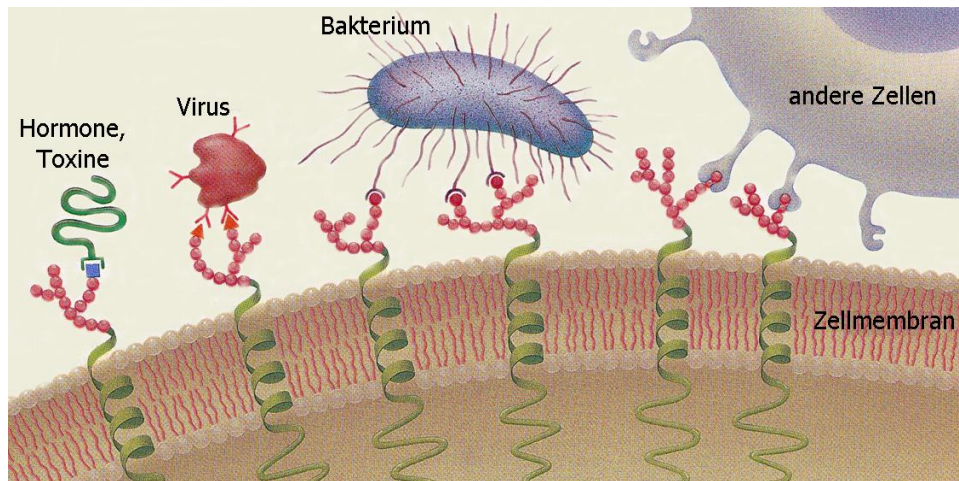
1.	Einleitung.....	1
1.1	Optische Chemosensoren .....	5
1.2	Artifizielle Kohlenhydratrezeptoren .....	7
2.	Aufgabenstellung.....	14
3.	Rezeptoren mit stereochemisch definierten Bindungstaschen .....	17
3.1	Design neuer Rezeptoren .....	17
3.1.1	Retrosynthetische Betrachtung.....	21
3.1.2	Synthese der BINOL-Einheit .....	23
3.1.3	Synthese der Anthracen-Dicarbonsäure .....	25
3.1.4	Synthese des Bipyridinbausteins.....	26
3.1.5	Synthese des BINOL-Bipyridyl-Alkohols .....	31
3.1.6	Synthese des Rezeptors.....	34
4.	Optische Chemosensoren .....	37
4.1	BODIPY.....	42
4.1.1	Retrosynthetische Betrachtung.....	46
4.1.2	Synthese des BODIPYs .....	50
4.1.3	Synthese des an 4-Position substituierten BINOLs .....	53
4.1.4	Synthese des BODIPY-Rezeptors .....	59
4.2	Thiophene.....	63
4.2.1	Retrosynthetische Betrachtung vom Thiophenrezeptor 70.....	68
4.2.2	Synthese vom Thiophenrezeptor 82 .....	70
4.2.3	Retrosynthetische Betrachtung vom Thiophenrezeptor 88.....	79
4.2.4	Synthese vom Thiophenrezeptor 88 .....	80
5.	Erkennungsexperimente .....	84
5.1	Theoretische Hintergründe .....	84
5.2	Qualitative Auswertung der Erkennungsexperimente.....	89
5.3	Quantitative Auswertung der Erkennungsexperimente .....	96
5.4	Erkennungsexperimente mit dem Rezeptor 88 .....	100
5.4.1	Extraktionsexperimente .....	106
5.5	Erkennungsexperimente mit dem Rezeptor 82 .....	110
5.6	Auswertung der Erkennungsexperimente .....	114
6.	Zusammenfassung und Ausblick .....	120

7.	Experimenteller Teil .....	125
7.1	Allgemeine Angaben.....	125
7.2	Experimenteller Teil .....	128
7.2.1	Rezeptoren mit stereochemisch definierter Bindungstasche .....	128
7.2.2	BODIPY-Rezeptor .....	141
7.2.3	Thiophen-Rezeptoren.....	161
8.	Literatur .....	189
9.	NMR-Titrationsen.....	I
9.1	Auswertung der 1:1-Komplexe.....	I
9.2	Auswertung der 2:1-Komplexe.....	XII



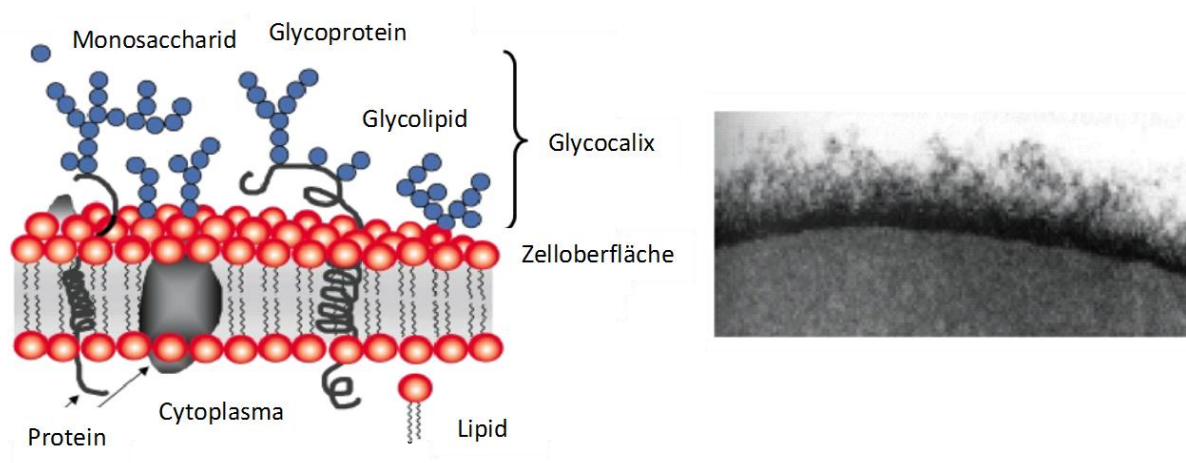
## 1. Einleitung

Neben Proteinen, Nukleinsäuren und Lipiden sind Kohlenhydrate ein Bestandteil der vier wichtigsten natürlich vorkommenden Stoffklassen. Zu der Stoffklasse der Kohlenhydrate gehören vor allem Zucker und Stärken, welche jährlich in einem 200 Milliarden Tonnen Maßstab durch Photosynthese hergestellt werden. Lange Zeit waren Kohlenhydrate vor allem als Energiespeichersubstanzen (z.B. Zucker in der Nahrungsaufnahme) oder als Bau- und Stützstoffe (z.B. Cellulose oder Chitin zum Aufbau von Zellwänden) bekannt. Eine weitere wichtige Rolle nehmen die Kohlenhydrate in Form von Ribosen oder Desoxyribosen als Grundbausteine der RNA und DNA ein. Seit den sechziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts weiß man allerdings, dass den Kohlenhydraten eine weitaus größere Bedeutung zukommt als angenommen. Durch die Verknüpfung verschiedener Kohlenhydrate wird eine Vielzahl an möglichen Di- bzw. Oligosacchariden erhalten, welche somit ideale Informationsspeicher darstellen. Durch Vergleich der Anzahl der Verknüpfungsmöglichkeiten von Aminosäuren mit der von Sacchariden wird deutlich, welche Bedeutung dieser Substanzklasse zukommt. Bei der Peptidknüpfung von zwei gleichen Aminosäuren kann ein Dimer erhalten werden, bei der Verknüpfung von zwei gleichen Monohexapyranosen bereits elf verschiedene Dimere, da ein Monosaccharid fünf Hydroxyfunktionen trägt, die glycosidisch verknüpft werden können und entweder als  $\alpha$ - oder als  $\beta$ -Anomer vorliegen kann. Diese strukturelle Vielfalt wird durch die Verknüpfung von mehreren Zuckern bis hin zu Oligosacchariden exponentiell erweitert. Die Natur macht sich dies in verschiedenen Prozessen wie der Zelladhäsion, der Zell-Zell-Kommunikation, der viralen und bakteriellen Infektion, bestimmten Immunprozessen bei Entzündungen, der Bildung von Metastasen oder bei der Reaktion von bestimmten Enzymen und Proteinen zu Nutze, wie in Abb. 1. 1 gezeigt ist.<sup>[1], [2], [3], [4]</sup>



**Abb. 1. 1** Verschiedene Prozesse, die auf Kohlenhydraten basieren (Zellmembran mit Glycokonjugaten).<sup>[1]</sup>

In der Natur sind solche Oligosaccharidstrukturen kovalent an Proteine oder Lipide als Glycokonjugate gebunden, die aus bis zu 20 Monosaccharideinheiten bestehen können. Obwohl die Natur sich nicht aller Verknüpfungsmöglichkeiten bedient, entsteht so ein riesiger Pool an Glycokonjugaten. Die Glycokonjugate verankern sich mit ihrem Lipid- bzw. Peptidteil in der Zellmembran von Eukaryonten. Somit ragt die Oligosaccharidkette in den extrazellulären Raum und bildet eine Art Zuckermantel um die Zelle, die sogenannte Glycocalix (Abb. 1. 2).<sup>[5]</sup>

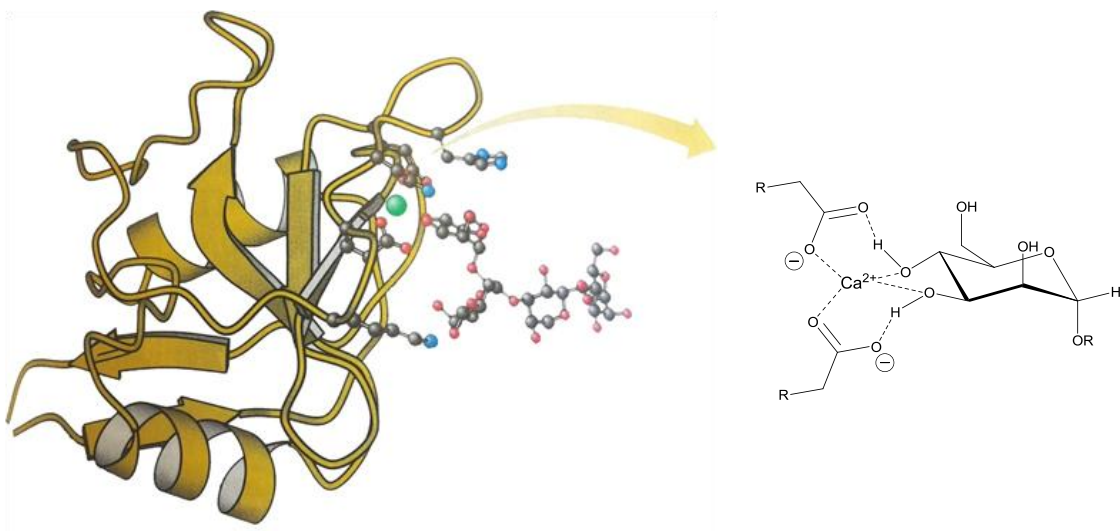


**Abb. 1. 2** Schematische Darstellung der Lipiddoppelschicht und elektronenmikroskopische Aufnahme der Glycocalix.<sup>[2]</sup>

Der Zuckermantel ist bei jedem Zelltyp und bei jedem Entwicklungsstadium einer Zelle unterschiedlich. Der Aufbau der Oligosaccharide verändert sich z.B. bei der Embryogenese in den verschiedenen Stadien. Auch eine maligne Veränderung der Zelle beeinflusst die Glycocalix, weshalb durch eine selektive Erkennung der veränderten Zellen und somit der veränderten Saccharidstrukturen eine krankhafte Veränderung zu erkennen wäre, was zum Beispiel zur Krebstherapie nutzbar wäre.<sup>[6], [7]</sup>

Die Erkennung der verschieden zusammengesetzten und verzweigten Oligosaccharideinheiten erfolgt über Proteine mit sogenannten CRD's (carbohydrate recognition domain). Diese spezielle Proteinklasse der Lektine oder Selektine (selective lektin dependent cell adhesion molecules) enthält mehrere CRD's, die an die Saccharide der Zelle binden und dadurch biochemische Prozesse auslösen. Der Erkennungsvorgang beruht auf einer Vielzahl von Wechselwirkungen zwischen den CRD's und der Glycocalix wie Wasserstoffbrückenbindungen, der Koordination an Metallzentren oder anderen nicht-kovalenten Wechselwirkungen. Dabei kommt es zu unterschiedlichen Wechselwirkungen der CRD mit mehreren Saccharidbausteinen und der Wechselwirkung von mehreren CRD's eines Lektins mit der Glycocalix, was diesen Erkennungsprozess nach dem „Schlüssel-Schlossprinzip“ sehr selektiv macht. Ein Beispiel für diese Art der Kommunikation ist die Anheftung von Eschericia Coli Bakterien an Epithelzellen im gastrointestinalen Raum. Die Bakterien selbst tragen Lektine, die selektiv Oligosaccharidstrukturen der Glycocalix der Zellen erkennen.<sup>[3], [8]</sup>

Abb. 1. 3 zeigt ein C-Typ-Lektin (C für Calcium), welches eine Domäne von 120 Aminosäuren enthält und selektiv über einen Calcium-Komplex ein Oligosaccharid bindet. Hier wechselwirken zwei Glutaminsäurereste des Lektins mit dem Mannoseteil des Oligosaccharids über die Calcium-Metallkoordinationseinheit durch ionische Wasserstoffbrückenbindungen und hydrophobe Effekte.<sup>[4], [9]</sup> Durch Röntgenstrukturanalyse und theoretische Berechnungen konnte das Vorliegen von Wasserstoffbrückenbindungen und Metall-Saccharid-Wechselwirkungen in anderen Beispielen bewiesen werden.<sup>[10]</sup>



**Abb. 1. 3** C-Typ Lektin bindet den Mannoseteil eines Oligosaccharids. <sup>[4]</sup>

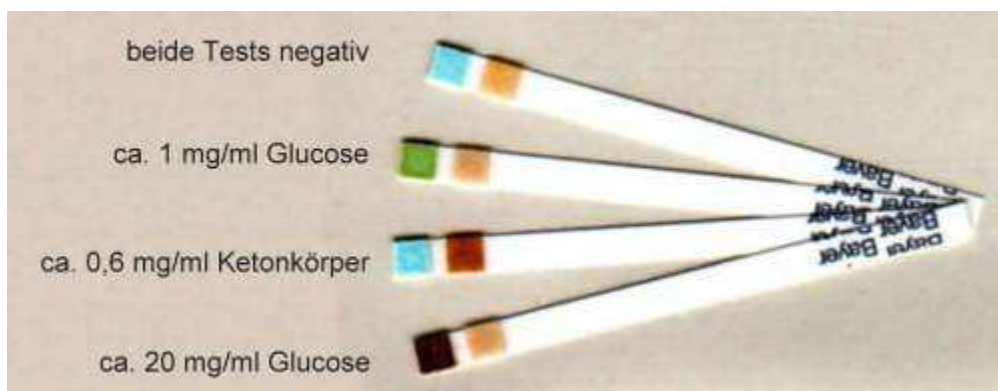
Diese Beispiele zeigen erneut wie komplex und spezifisch solche Prozesse in der Natur ablaufen. Das Verständnis dieser Prozesse bietet eine große Motivation zur Erforschung der Zuckererkennung mit Hilfe von artifiziellen Rezeptoren. Das Ziel ist, die Vielzahl an Wechselwirkungen und die dadurch entstehende Selektivität nachzuvollziehen und nachzuahmen. Das Besondere an einem natürlichen Kohlenhydraterkennungsprozess ist die Erkennung im wässrigen Medium. Damit es zu einer Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Lektinen und Zuckern bzw. Metallionen kommen kann, muss die Hydrathülle zunächst abgestreift werden, damit das System das energetische Minimum erreichen kann. Zur Erforschung dieser natürlichen Abläufe werden artifizielle Rezeptoren entworfen, an denen die einzelnen Prozesse nachgeahmt und untersucht werden. <sup>[11], [12], [13]</sup>

Um die natürlichen Prozesse mit Hilfe von künstlichen Rezeptoren zu untersuchen, bietet sich die supramolekulare Chemie an, da sie sich mit eben diesen schwächeren Wechselwirkungen und dynamischen reversiblen Prozessen beschäftigt, wie Lehn sehr treffend formulierte: <sup>[14]</sup>

„Supramolekulare Chemie ist die Chemie der intermolekularen Bindung und beschäftigt sich mit Strukturen und Funktionen von Einheiten, die durch Assoziation von zwei oder mehr chemischen Spezies gebildet werden. Molekulare Erkennung in diesen Übermolekülen, die bei der Rezeptor / Substrat- Bindung entstehen, beruht auf dem Prinzip der molekularen Komplementarität[...]“ <sup>[15], [16]</sup>

## 1.1 Optische Chemosensoren

Neben den oben erläuterten Wirkungsweisen von Kohlenhydraten in der Natur beschäftigt sich die aktuelle Forschung auch mit einer weit verbreiteten Krankheit, der so genannten Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus).<sup>[17]</sup> Beim Diabetes Typ 1 zerstört der Körper in einem Autoimmunprozess die insulinproduzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse. Aufgrund des fehlenden Insulins kann der Zucker nicht mehr in insulinabhängige Zellen aufgenommen werden und häuft sich im Blut an. Trotzdem wird weiter Glukose gebildet und der Blutzuckerspiegel steigt an. Der überschüssige Zucker kann über den Urin ausgeschieden werden. Um den überschüssigen Zucker und somit diese Krankheit zu erkennen, wurden verschiedene Blut- und Urin-Schnelltests entwickelt. Eine sehr weit verbreitete Methode stellt der Glucose-Oxidase-Test dar, der auf der Funktionsweise eines optischen Chemosensors beruht. Beim Glucose-Oxidase-Test wird die Glucose von dem Enzym Glucose-Oxidase zunächst zur Gluconsäure oxidiert. Das Enzym reagiert mit der Glucose und Luftsauerstoff zu Glucolacton und Wasserstoffperoxid, welches mit einer enzymatischen Peroxidase (Meerrettichperoxidase) und Luminol eine Farbreaktion eingeht. Die im Körper enthaltene Glucosekonzentration spiegelt sich also in der Farbreaktion auf dem Teststreifen wider (Abb. 1. 4).<sup>[18], [19], [20]</sup>



**Abb. 1. 4** Keto-Diastix-Teststreifen der Bayer-Diagnostics-GmbH.<sup>[21]</sup>

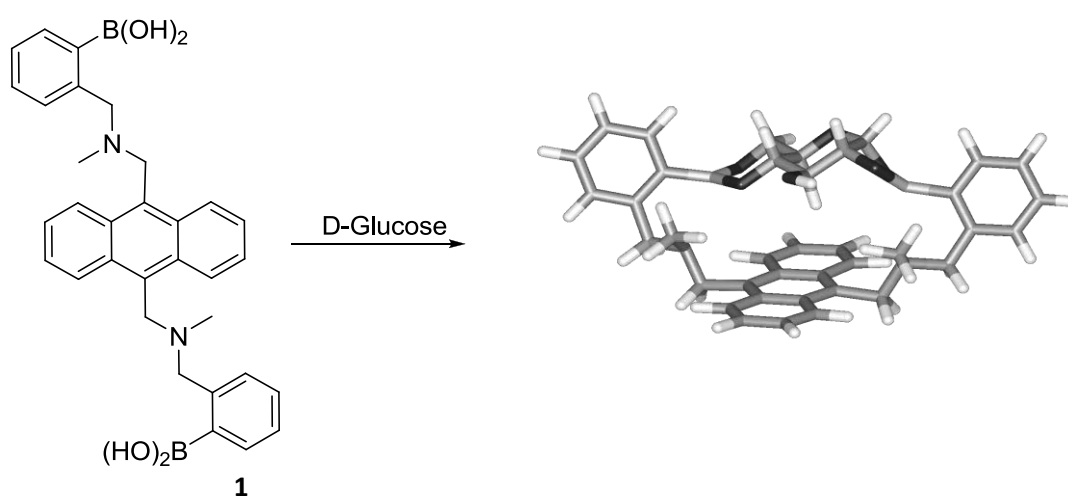
Bei einem optischen Chemosensor bewirkt die chemische Wechselwirkung der zu analysierenden Probe mit anderen Substanzen eine Veränderung der Lage der Energieniveaus, die als optisches Signal detektiert wird. Bei dem oben gezeigten Test handelt es sich um eine mit dem Auge erkennbare Farbveränderung. Zu solchen

Detektionsmethoden zählen aber auch die Fluoreszenz-, Phosphoreszenz- und Absorptionsmessung.<sup>[22]</sup>

Die oben gezeigte Methode ist allerdings nicht zur quantitativen Zuckerbestimmung geeignet. Im Alltag eines Diabetikers wird die Blutzuckermessung meist über eine potentiometrische Bestimmung der Blutzuckerkonzentration vorgenommen. Die Erforschung alternativer Methoden war und ist ein wichtiger Bestandteil der Forschung, wobei die quantitative Bestimmung der Glucosekonzentration über optische Chemosensoren ein erstrebenswertes Ziel darstellt. Dabei ist eine invasive Methode zur dauerhaften Kontrolle des Blutzuckerspiegels denkbar.<sup>[23]</sup>

## 1.2 Artificielle Kohlenhydratrezeptoren<sup>[24], [25], [13]</sup>

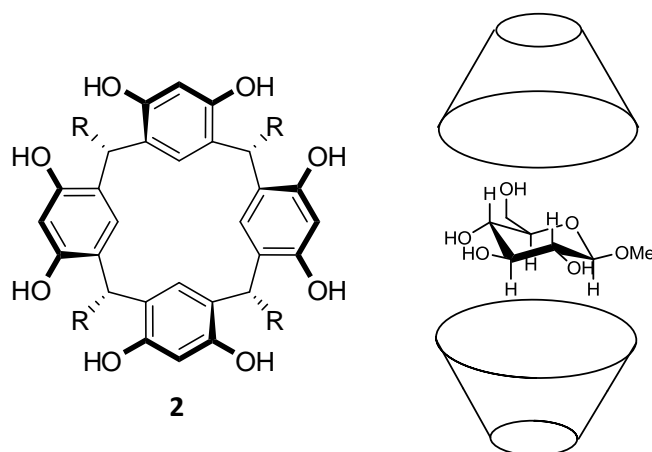
Die Entwicklung der artifiziellen Kohlenhydratrezeptoren kann in zwei Kategorien unterteilt werden. Zum einen gibt es Rezeptoren, die die Kohlenhydrate über kovalente Bindungen erkennen können, wie z. B. über Boronatbildung von Boronsäuren mit Monosacchariden. Zu diesem Thema wurden von der Arbeitsgruppe um *Shinkai* viele verschiedene Systeme entwickelt (Abb. 1. 5). Dabei ist besonders hervorzuheben, dass die Erkennung der Gastmoleküle häufig auch im wässrigen (also natürlichen) Medium stattfindet.<sup>[26]</sup>



**Abb. 1. 5** *Shinkai's* Boronsäure-basierender Kohlenhydratrezeptor.<sup>[26]</sup>

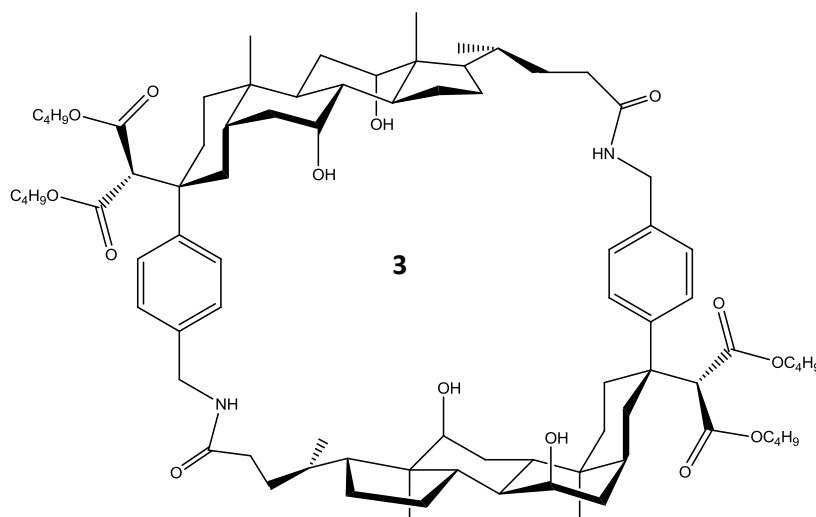
Da diese kovalente Erkennung nicht den Großteil der natürlichen Prozesse widerspiegelt, werden im Folgenden Rezeptoren vorgestellt, deren Kohlenhydraterkennung auf schwächere supramolekulare Wechselwirkungen zurückzuführen ist.

Der erste Rezeptor, dessen Erkennung auf supramolekularen Wechselwirkungen basiert, wurde 1988 von *Aoyama* vorgestellt.<sup>[27]</sup> Das Resorcinaren kann den Gast nicht komplett in seine Cavität aufnehmen, ihn aber soweit mit mehreren Bindungsstellen umschließen, dass eine positive Erkennung durch Extraktionsexperimente auch im Wässrigen stattfindet.<sup>[28]</sup> Allerdings funktioniert diese Erkennung nur mit nicht vollständig oxygenierten Aldohexosen. Bei der Bindung von Methylglucosiden wurde statt eines 1:1 Komplexes eine Sandwichstruktur mit einem Stöchiometrieverhältnis von 1:2 gefunden, wie in Abb. 1. 6 zu sehen ist.<sup>[29]</sup>



**Abb. 1. 6** Aoyamas Resorcinaren und die dazugehörige Sandwichstruktur.<sup>[29]</sup>

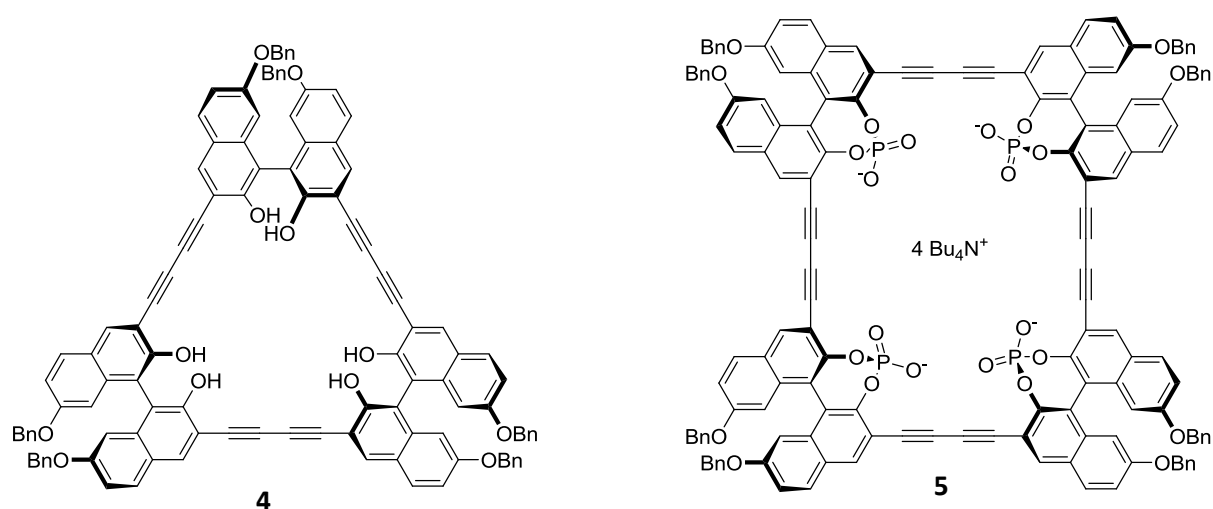
Im Jahr 1989 entwickelte *Davis* einen auf dem Steroid Cholsäure basierenden Rezeptor (Abb. 1. 7), der auch Methylglucoside in einem 1:1-Verhältnis erkennen kann. Extraktionsexperimente in einer Lösung aus Chloroform mit einem Wasseranteil zeigten Bindungskonstanten von  $1560 \text{ M}^{-1}$ . In diesem Fall hat der Rezeptor nach innen gerichtete Funktionalitäten, die in einen Hohlraum hineinragen, in dem der Gast über Wasserstoffbrückenbindungen gebunden werden kann.<sup>[30], [31]</sup> Durch die Chiralität der Verbindung konnten erste Untersuchungen in Hinsicht auf Diastereoselektivität und Enantioselektivität durchgeführt werden.<sup>[32]</sup>



**Abb. 1. 7** Davis Cholaphan-Gerüst mit Alkylketten zur besseren Löslichkeit.<sup>[31]</sup>



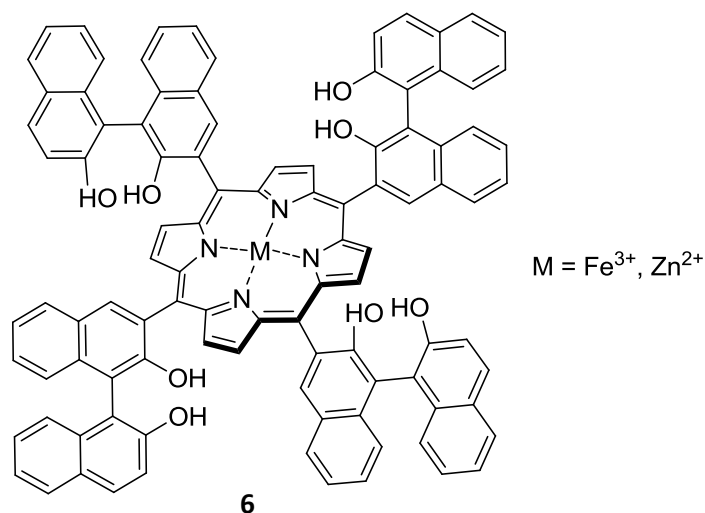
Diederich stellte 1995 und 1996 Rezeptoren vor, die auf dem axialchiralen 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl (BINOL) basieren. Dabei können die sechs vorhandenen Hydroxygruppen Wasserstoffbrückenbindungen zu den Kohlenhydraten ausbilden und sie somit sehr gut umschließen. Um die Bindungseigenschaften zu verbessern, können die Hydroxygruppen zu Phosphaten umgesetzt werden, da das anionische Phosphat in nicht wässrigen Medien stärker mit den Sacchariden wechselwirkt. Im Wässrigen werden die anionischen Phosphatgruppen allerdings stark solvatisiert.<sup>[33], [34], [35]</sup>



**Abb. 1. 8** Neutraler und anionischer Rezeptor von Diederich mit BINOL-Erkennungseinheiten.<sup>[33]</sup>

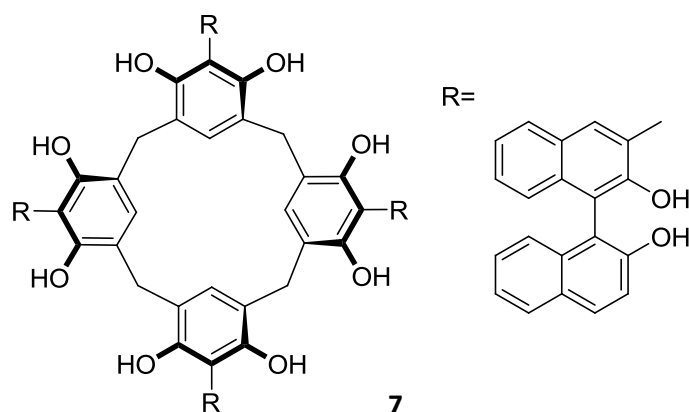
Diederich entwickelte die BINOL-basierenden Erkennungseinheiten dahingehend weiter, dass sie an dendritische Strukturen gebunden sind, um biologische Peptidstrukturen nachzuahmen.<sup>[36]</sup>

Auch die Arbeitsgruppe um Král verwendet BINOL als Erkennungseinheit. Der in Abb. 1. 9 gezeigte Rezeptor besteht aus einem Porphyringrundgerüst, das mit Metallen wie Fe<sup>3+</sup> oder Zn<sup>2+</sup> im Inneren des Zyklus eine planare Struktur bildet. Als Erkennungseinheit fungiert auch hier das BINOL. Mit diesem Rezeptor konnten in einem Lösungsmittelgemisch von Wasser:Acetonitril 1:1 sowohl Glucose als auch andere Monosaccharide erkannt werden.<sup>[37], [38], [13]</sup>



**Abb. 1. 9** Králs Porphyringrundgerüst kombiniert mit BINOL.<sup>[38]</sup>

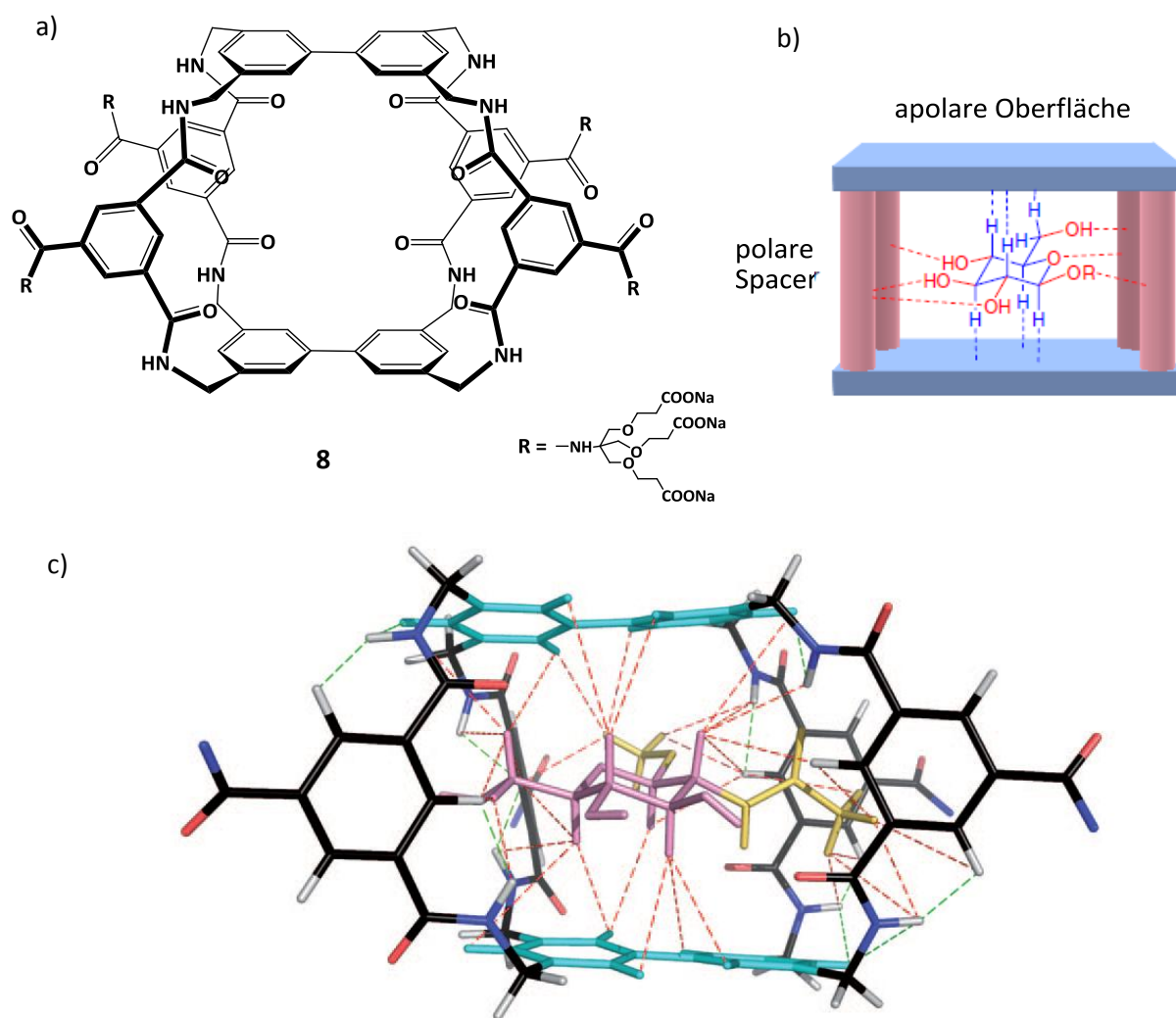
Ein weiterer Rezeptor, von *Král* entwickelt, kann Glucose mit einer Bindungskonstante von  $1100 \text{ M}^{-1}$  in Wasser:Methanol 99:1 binden. Durch die Zugabe von Methylrot zu dem Rezeptor konnten die Bindungskonstanten mit Hilfe von UV-Vis-Titrationsen bestimmt werden (Abb. 1. 10).<sup>[39]</sup>



**Abb. 1. 10** Verknüpfung des Resorcinarens mit BINOL.<sup>[39]</sup>

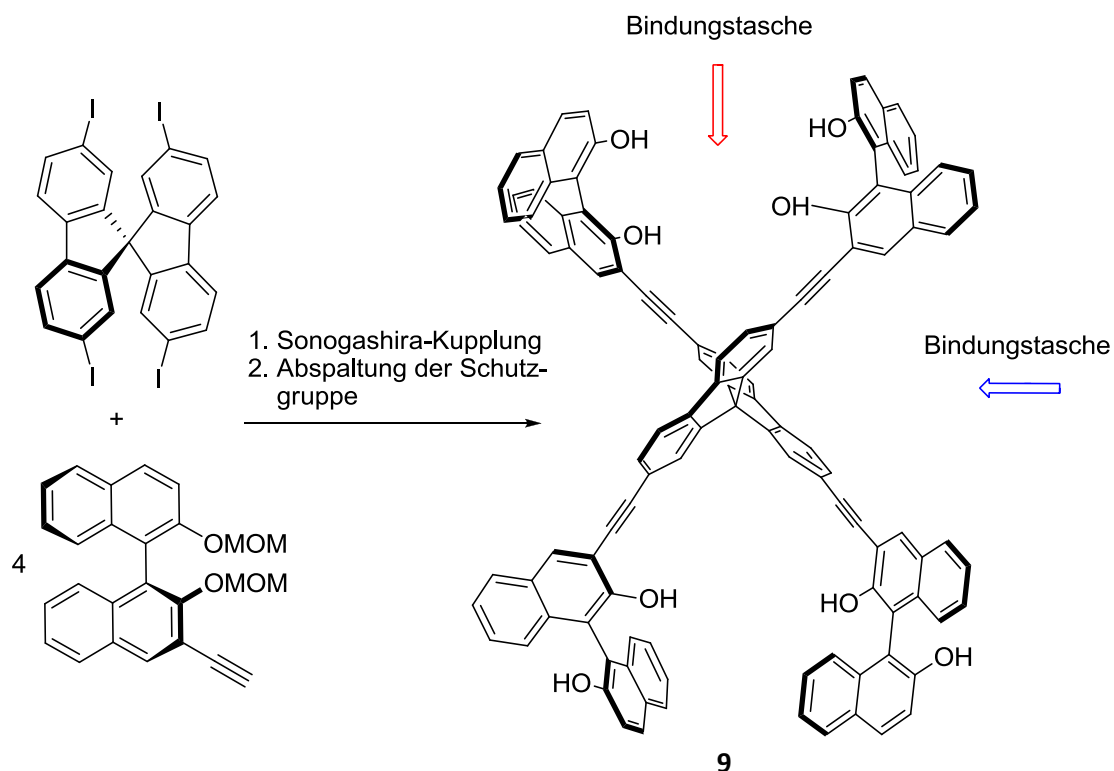
Die Saccharide werden durch den Rezeptor dann besonders gut gebunden, wenn die Summe der supramolekularen Wechselwirkungen zwischen beiden Molekülen möglichst groß ist. Dies wird durch ein maximales Umschließen des Gastes durch den Wirt über möglichst viele verschiedene Bindungsstellen und –arten realisiert. Ein Beispiel für solch einen Käfig ist das synthetische Lektin von *Davis*, das in Abb. 1. 11 dargestellt ist. Es besitzt an zwei gegenüberliegenden Seiten apolare aromatische Ringe, die mit den Hydroxygruppen des

Zuckers wechselwirken können. An den anderen Seiten befinden sich polare Gruppen, die mit den Hydroxyfunktionen Wasserstoffbrückenbindungen eingehen können. Somit ist das Zuckermolekül von allen Seiten umschlossen und wechselwirkt maximal mit dem Lektin. Von diesem Rezeptor wurden NMR-Titrationsen in Blutplasma/D<sub>2</sub>O durchgeführt. Mit dem Rezeptor konnten neue Signale im aromatischen Bereich des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums beobachtet werden, deren chemische Verschiebung mit erhöhter Glucose-Konzentration steigt. Unter diesen Bedingungen wurde eine Bindungskonstante von 58 M<sup>-1</sup> bestimmt.<sup>[40], [41], [12]</sup>



**Abb. 1. 11** Synthetisches Lektin von Davis a) Struktur, b) Käfig-Struktur, c) Bindungsmodell, basierend auf NMR-Untersuchungen.<sup>[12]</sup>

Auch in unserer Arbeitsgruppe wurden bereits Kohlenhydratrezeptoren mit BINOL-Erkennungseinheiten hergestellt. *Thiemann* synthetisierte einen Rezeptor, der ein Spirobifluoren als Grundgerüst trägt und über Ethinylspacer mit dem BINOL verbunden ist. Der Rezeptor wird ausgehend vom iodierten Spirobifluoren in einer vierfachen Sonogashira-Reaktion hergestellt.<sup>[42]</sup>

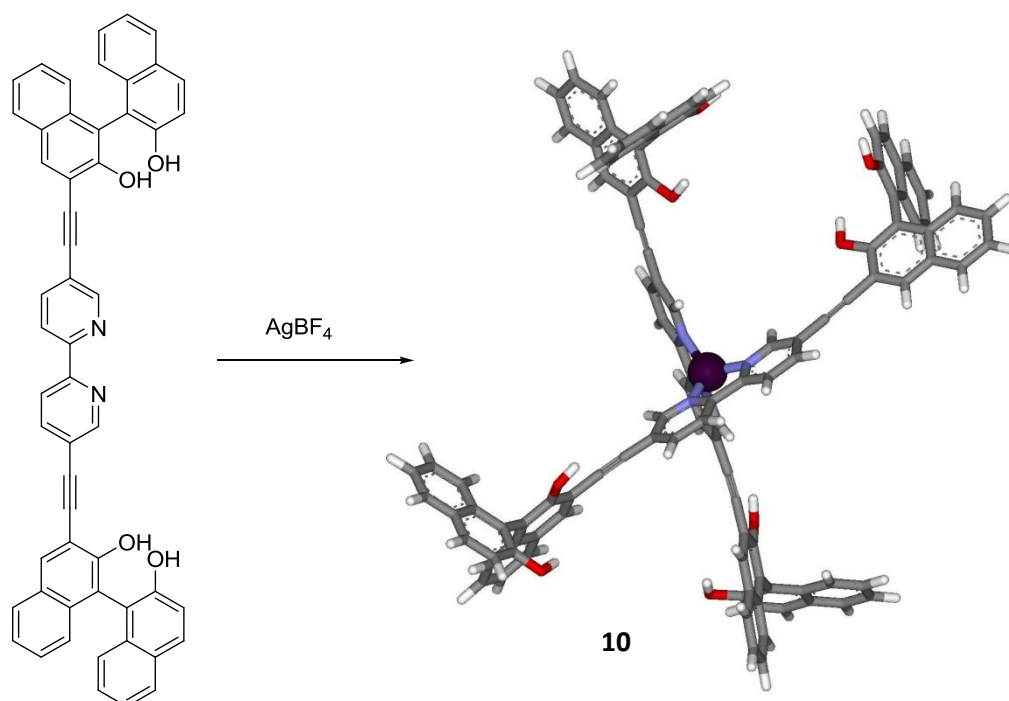


**Abb. 1. 12** *Thiemanns* auf Spirobifluoren basierender Kohlenhydratrezeptor.<sup>[42]</sup>

Mit Hilfe dieses Rezeptors konnten verschiedene Octylpyranoside erfolgreich erkannt werden. Obwohl dieser Rezeptor wie in Abb. 1. 12 angedeutet zweimal zwei diastereomere Bindungstaschen besitzt, konnte durch eine Job-Plot-Analyse nur ein Wirt-Gast-Stöchiometrieverhältnis von 1:1 bestimmt werden. Da das Grundgerüst relativ starr ist, ist die Wirt-Gast-Bindung nicht nur kinetisch, sondern auch thermodynamisch eher labil. Obwohl eine gewisse Enantioselektivität beobachtet wurde, konnte in diesem Fall nahezu keine Diastereoselektivität bei der Erkennung erreicht werden, da sich die beiden Bindungstaschen wie Diastereomere verhalten.<sup>[43]</sup>

Eine Verbesserung der Bindungseigenschaften konnte *Hapke* erzielen, indem er statt dem starren Spirobifluorengerüst eine metallkoordinierende Einheit als Rückgrat verwendete.

Dazu wurde ein Ligand entworfen, der ein Bipyridin als Koordinationseinheit über Ethinylspacer mit dem BINOL verbindet (Abb. 1. 13).<sup>[44]</sup> Der Ligand kann dann zusammen mit verschiedenen Metallen einen Rezeptor bilden, der strukturell dem von Thiemann ähnelt. Dabei können sowohl tetraedrische als auch oktaedrische Komplexe erhalten werden, wie in meiner Diplomarbeit gezeigt wurde.<sup>[45]</sup> Der Silberkomplex wurde NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch untersucht. Dabei konnte eine erfolgreiche Bindung des *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosids in THF/CD<sub>3</sub>CN 9:1 durch eine Verschiebung und Aufspaltung der Signale im <sup>1</sup>H-NMR- und ESI-Massenspektrum beobachtet werden. Allerdings gibt es auch hier unterschiedliche Bindungstaschen, die stereochemisch nicht definiert sind und somit keine diastereoselektive Erkennung von Zuckern ermöglichen.<sup>[46]</sup>



**Abb. 1. 13** Hapkes Metall-Komplex-Analagon.<sup>[46]</sup>

## 2. Aufgabenstellung

Die in der Einleitung beschriebenen Rezeptoren von *Hapke* und *Thiemann* sind in der Lage, Octylpyranoside erfolgreich zu erkennen. *Hapke* konnte die Bindungseigenschaften im Vergleich zu *Thiemanns* starrem, auf Spirobifluoren basierenden, Rezeptor durch den Aufbau eines Metall-Komplexes deutlich verbessern. Ein Problem, das allerdings bei beiden Rezeptoren besteht, ist die fehlende Diastereoselektivität, da die Rezeptoren zwei mögliche diastereomere Bindungstaschen aufweisen. Die BINOL-Einheiten können frei um die Einfachbindung zum Ethinylspacer rotieren. Dadurch war es leider nicht möglich, die diastereomeren Zucker selektiv zu erkennen.<sup>[46], [43]</sup>

Der erste Schritt, um dieses Problem zu beheben, ist die Reduktion der Anzahl der möglichen Bindungstaschen auf eine. Auch dieser Rezeptor konnte durch entsprechende Substitution des Spirobifluorens von *Thiemann* hergestellt und im Hinblick auf die Erkennung von Monosaccharid-Derivaten untersucht werden. Jedoch wurden hier nur sehr geringe Bindungskonstanten von  $10 \text{ M}^{-1}$  beobachtet. In diesem Bereich ist es schwierig zu sagen, ob eine Diastereoselektivität vorliegt, da der absolute Unterschied der Werte sehr gering ist.<sup>[43]</sup>

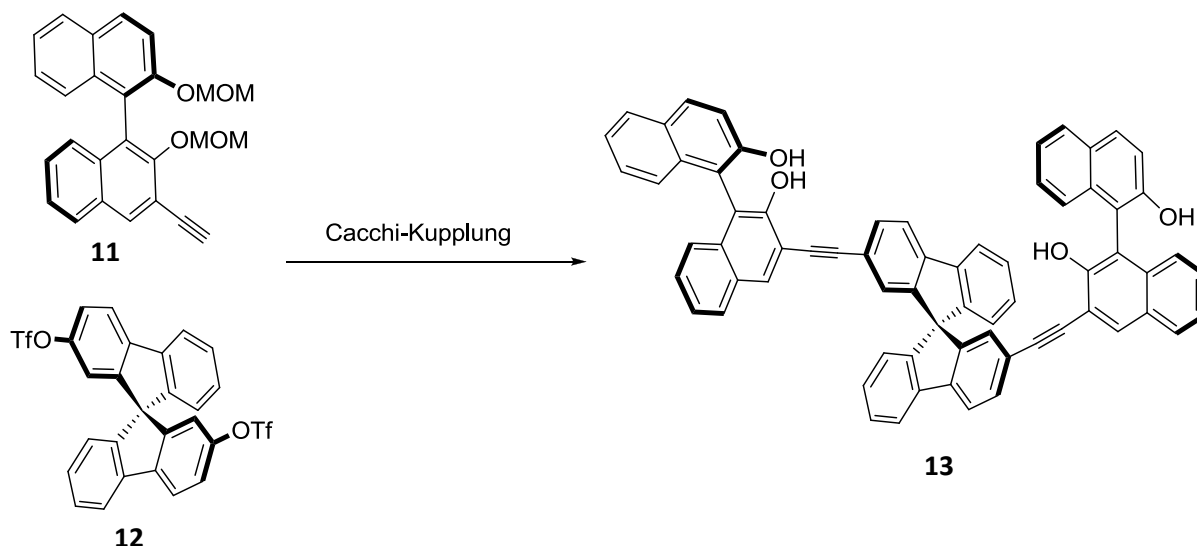
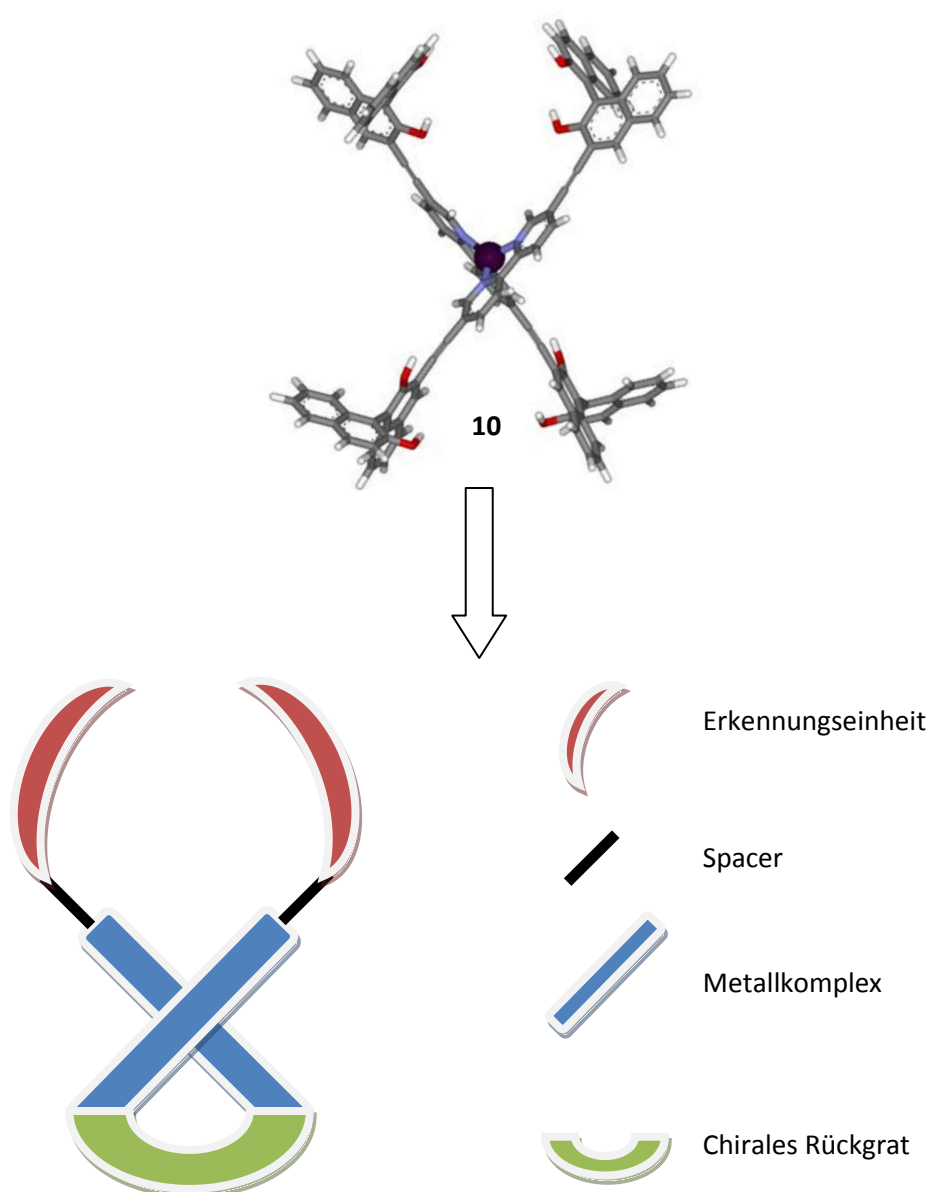


Abb. 2. 1 Thiemanns Spirobifluoren-Rezeptor mit einer Bindungstasche.<sup>[43]</sup>

Um eine bessere Wirt-Gast-Bindung und somit eine höhere Bindungskonstante zu erhalten, soll das System also flexibler aufgebaut werden, wozu sich eine Metallkoordinationseinheit anbietet. Wenn diese Prinzipien auf *Hapkes* Komplex-basierten-Rezeptor übertragen werden, sollen zwei der BINOL-Erkennungseinheiten durch ein verbrückendes Rückgratmolekül ersetzt werden. Wenn möglich, sollte dieses Molekül chiral sein, damit die stereochemische Information auf den Komplex, also das Helikat, übertragen wird. So wird ein Rezeptor mit nur einer chiralen Bindungstasche erhalten, wie in Abb.2. 2 schematisch gezeigt wird.



**Abb. 2. 2** Schematischer Aufbau des Zielmoleküls

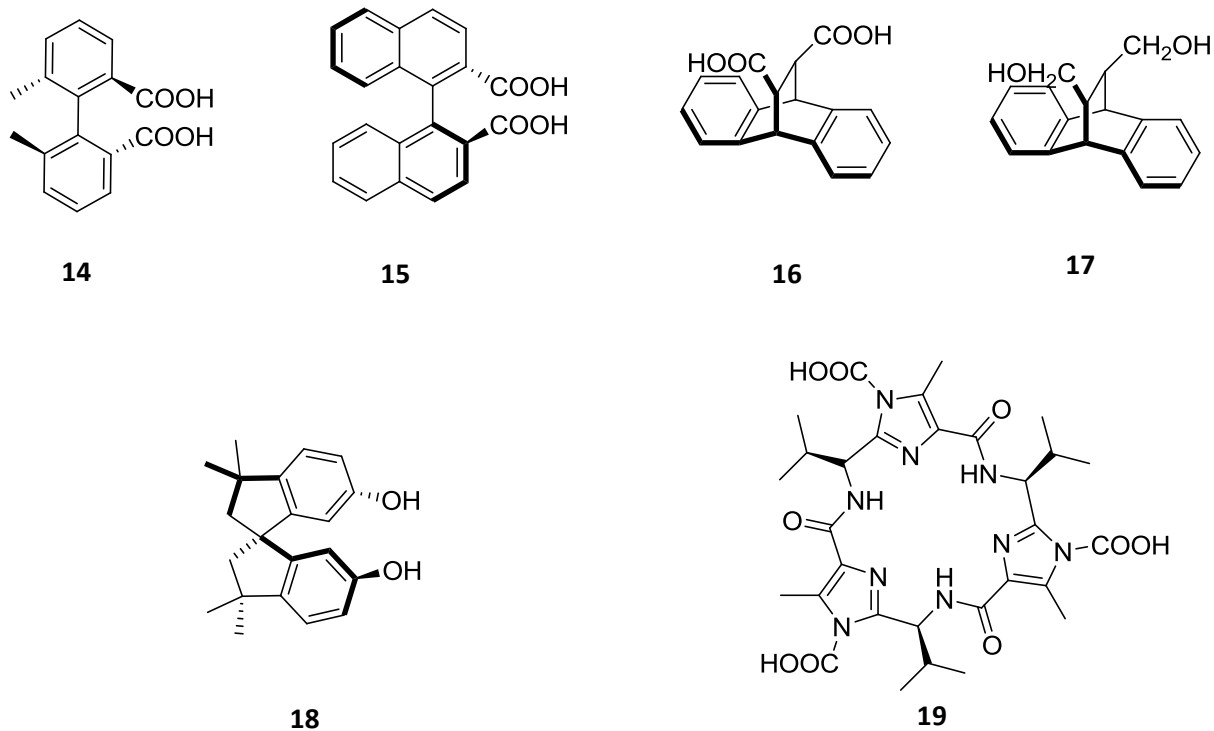
Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Erkennung von Kohlenhydraten ist die qualitative und quantitative Auswertung der Gast-Erkennung. Im Prinzip können Bindungskonstanten mit jeder Methode bestimmt werden, bei der die Änderung der Konzentration mit der Änderung der beobachteten Eigenschaft korreliert. Häufig wird hierzu die NMR-Titration verwendet. Handelt es sich bei dem beobachteten Molekül um ein Chromophor oder Fluorophor bietet sich die UV/Vis-Titration an. Eine Voraussetzung dafür ist, dass das Wirtmolekül ein Chromophor/Fluorophor mit ausreichend ausgedehntem konjugierten  $\pi$ -Elektronensystem ist und dieses  $\pi$ -System durch den Erkennungsvorgang beeinflusst wird. Dadurch wird eine Verschiebung in dem Absorptions- oder Fluoreszenzspektrum des Wirts hervorgerufen. Im Idealfall ist dieser Effekt so groß, dass eine mit dem Auge erkennbare Farbveränderung auftritt.<sup>[47], [48]</sup>



## 3. Rezeptoren mit stereochemisch definierten Bindungstaschen

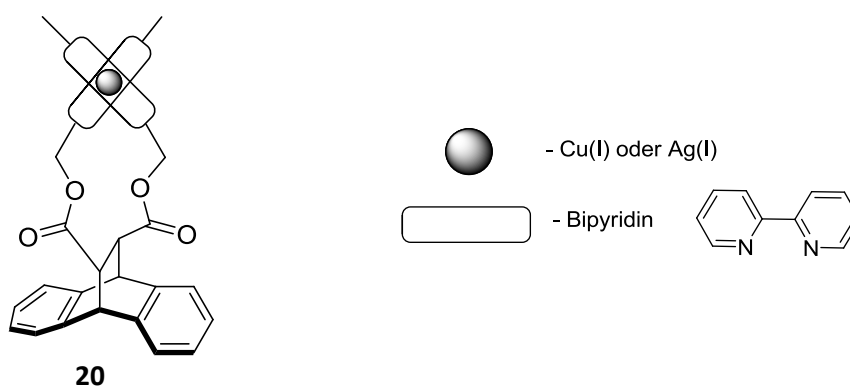
### 3.1 Design neuer Rezeptoren

Die Anforderungen, die an das Design eines neuen Rezeptors zur diastereoselektiven Erkennung von Zuckern gestellt werden, beinhalten eine Struktur, die ein chirales Rückgratmolekül besitzt, das über flexible Gruppen mit einer Metallkoordinationseinheit und diese wiederum über Spacer mit der Erkennungseinheit verbunden ist. Durch eine konvergente Synthesestrategie soll das Syntheserisiko minimiert werden. Dazu wird der Rezeptor aus drei Teilen aufgebaut, die getrennt voneinander hergestellt werden; die Erkennungseinheit, die Metallkoordinationseinheit und das chirale Rückgrat (Abb. 2. 2). Als Kohlenhydrat-Erkennungseinheit hat sich das BINOL, wie bereits beschrieben wurde, bewährt und soll auch weiterhin zur Erkennung von Monosacchariden dienen. In *Hapkes* Arbeiten hat sich auch gezeigt, dass Bipyridine mit verschiedenen Metallen sowohl stabile tetraedrische als auch oktaedrische Komplexe bilden und diese Strukturen zur Erkennung von Kohlenhydraten befähigt sind, wobei die Bipyridine nicht mit dem Zucker wechselwirken.<sup>[46],[45]</sup> Der Spacer kann in seiner Länge variiert werden, um eine entsprechend große Bindungstasche zu erhalten. Das noch fehlende verbrückende Rückgratmolekül soll folgende Voraussetzungen erfüllen: Es muss mindestens zwei Bindungsstellen zum Bipyridin haben und chiral sein. Aus einem riesigen Pool an in Frage kommenden Verbindungen wurden folgende  $C_2$ -symmetrische Moleküle näher betrachtet, da diese chiralen Verbindungen in der Literatur beschrieben sind und alle Voraussetzungen erfüllen.<sup>[49], [50]</sup>



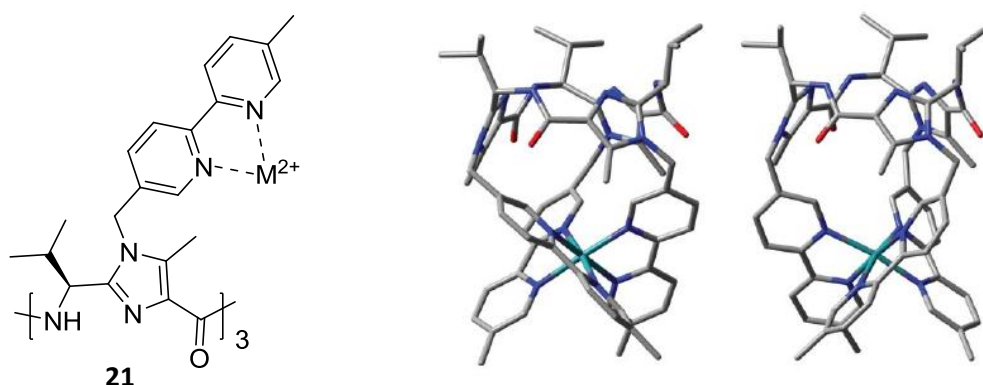
**Abb. 3. 1**  $C_2$ - und  $C_3$ -symmetrische chirale Bausteine.<sup>[49], [50]</sup>

Von all diesen Strukturen sind bereits Verbindungen bekannt, die mit Bipyridinen verknüpft sind und mit verschiedenen Metallen stereochemisch definierte Komplexe bilden. Ein Beispiel ist das in Abb. 3. 2 dargestellte Molekül von *Cozzi*, wobei das (S,S)-Anthracengerüst eine M-Helix und das (R,R)-Enantiomer eine P-Helix induziert.<sup>[49]</sup>



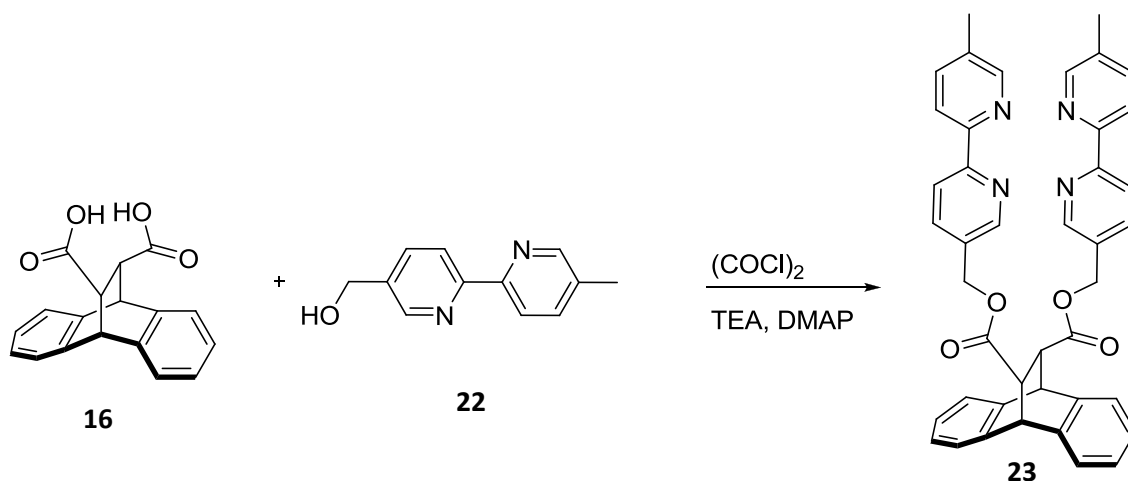
**Abb. 3. 2** Stereochemisch definierter Metallkomplex von *Cozzi*.<sup>[49]</sup>

Ein Beispiel für einen oktaedrischen Komplex mit einer dreizähligen Drehachse ist ein Komplex von *Haberhauer* (Abb. 3. 3). Die dreizählige chirale Peptidplattform induziert die Stereochemie im oktaedrischen Komplex. Mit Rutheniumsalzen konnte nur das Helikat mit  $\Lambda$ -Konfiguration isoliert werden. Die Struktur des  $\Delta$ -Isomers wurde berechnet. Dadurch konnte die Abhängigkeit der Stereoinformation des Helikats von der chiralen Struktur der Peptidplattform bewiesen werden.<sup>[50]</sup>



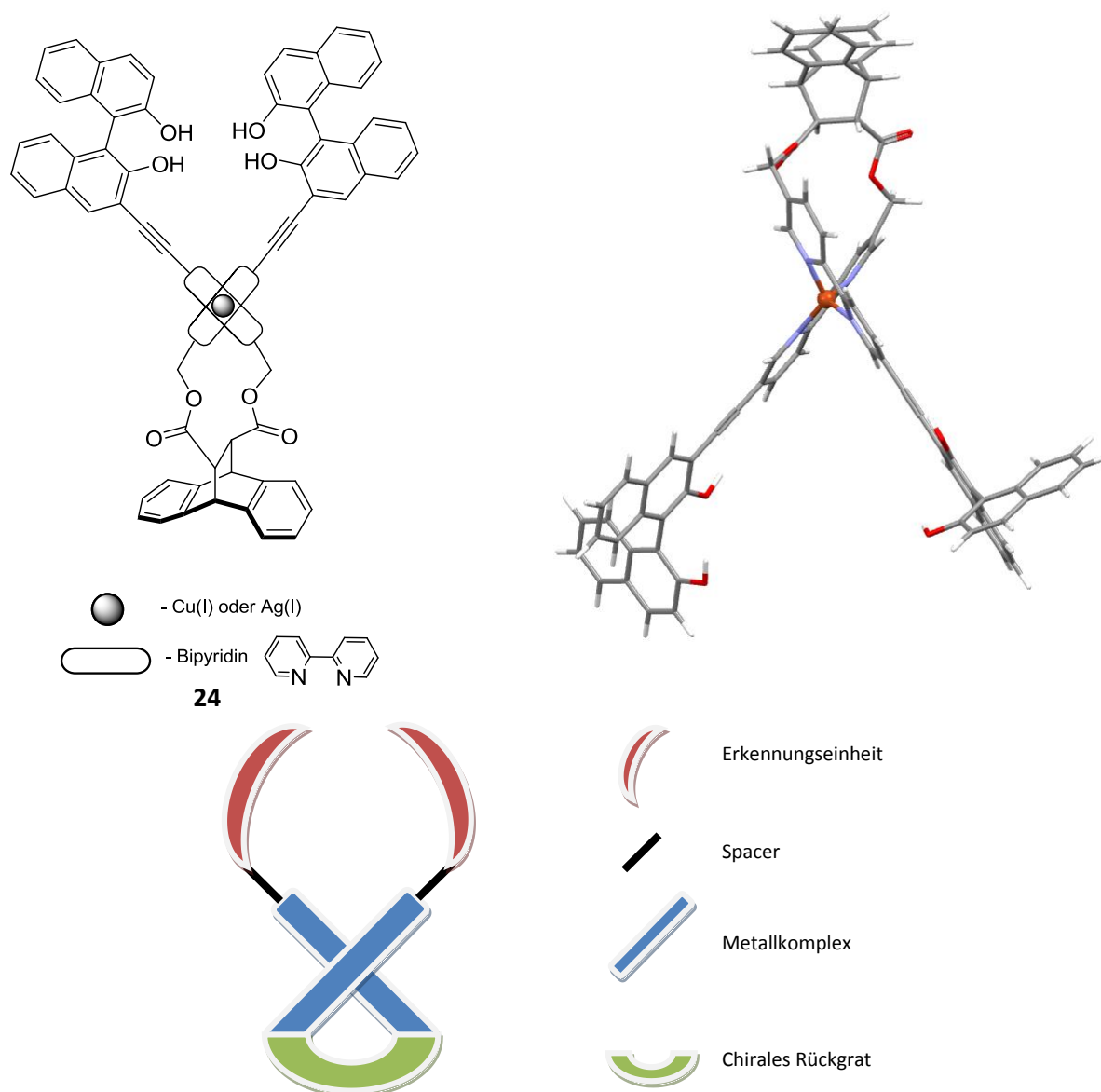
**Abb. 3. 3** *Haberhauer's* Peptidplattform als Rutheniumkomplex, (links) Kristallstruktur des  $\Lambda$ -Isomers, (rechts) berechnete Struktur des  $\Delta$ -Isomers.<sup>[50]</sup>

Bei jedem dieser in Abb. 3. 1 gezeigten Moleküle handelt es sich um  $C_2$  bzw.  $C_3$ -symmetrische Bausteine, die eine stereochemische Information z.B. als axiale Chiralität im Falle des BINOLs tragen. Desweiteren verfügen diese Grundgerüste über Säure oder Alkohol-Funktionen, die eine gute Verknüpfungsmöglichkeit über Ester oder Ether zu der Metallkoordinationseinheit bieten, wie in Abb. 3. 4 für das Beispiel von *Cozzi* gezeigt ist.<sup>[50]</sup>



**Abb. 3. 4** Veresterung des literaturbekannten Moleküls von *Cozzi*.<sup>[49]</sup>

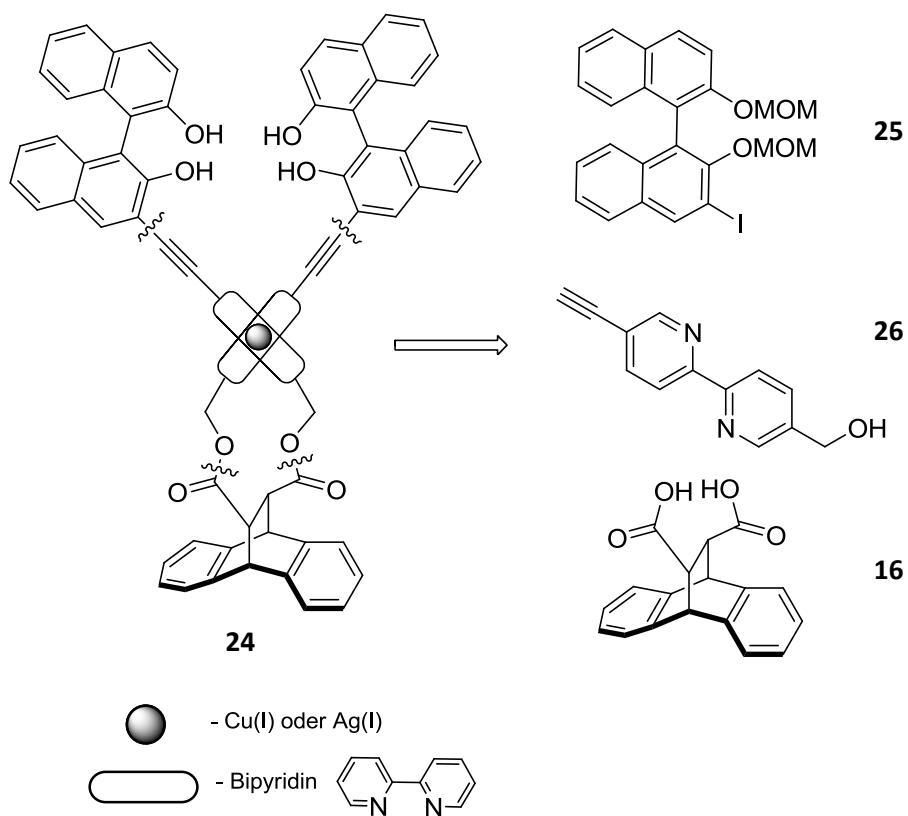
Das Bipyridin ist in jedem dieser in der Literatur beschriebenen Fälle ein 5'-Methyl-2,2'-bipyridin-5-yl)methanol. Durch die zusätzliche CH<sub>2</sub>-Gruppe zwischen dem Bipyridin und dem Ester wird die nötige Flexibilität erreicht, damit die Bipyridine mit den Metallen Komplexe ausbilden können. Wird dieses Konzept nun auf die Aufgabenstellung einen stereochemisch definierten Kohlenhydratrezeptor zu entwerfen übertragen, fehlt nur noch die Erkennungseinheit, die über einen Spacer an das Bipyridin geknüpft wird. Nach der theoretischen Berechnung der Struktur mit *Spartan* (PM3 minimiert) und Überprüfung der Bindungstaschengröße wurde folgende Rezeptorstruktur entworfen.



**Abb. 3. 5** Schematische Darstellung, gezeichnete und berechnete Struktur des diastereoselektiven Kohlenhydratrezeptors.

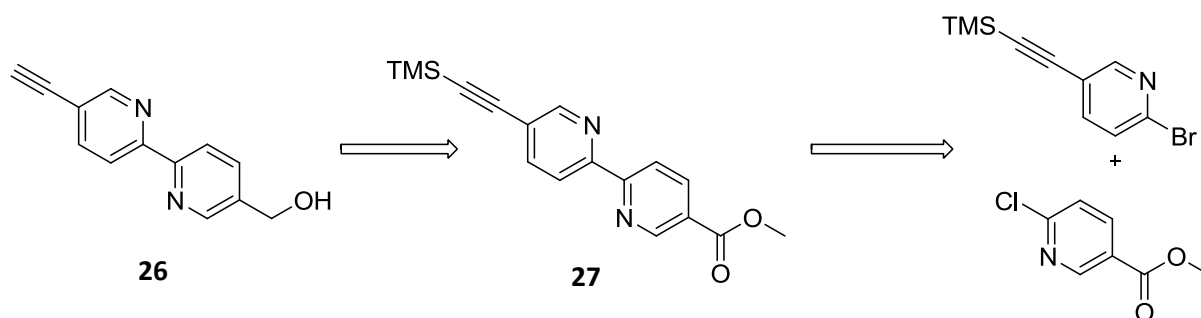
## 3.1.1 Retrosynthetische Betrachtung

Der potentielle Rezeptor kann retrosynthetisch in drei Teile gespalten werden, wobei das monoiodierte BINOL<sup>[44]</sup> und die Anthracen-Dicarbonsäure<sup>[51]</sup> literaturbekannt sind (Abb. 3. 6). Im letzten Schritt wird der tetraedrische Komplex mit einem Metallsalz aufgebaut.



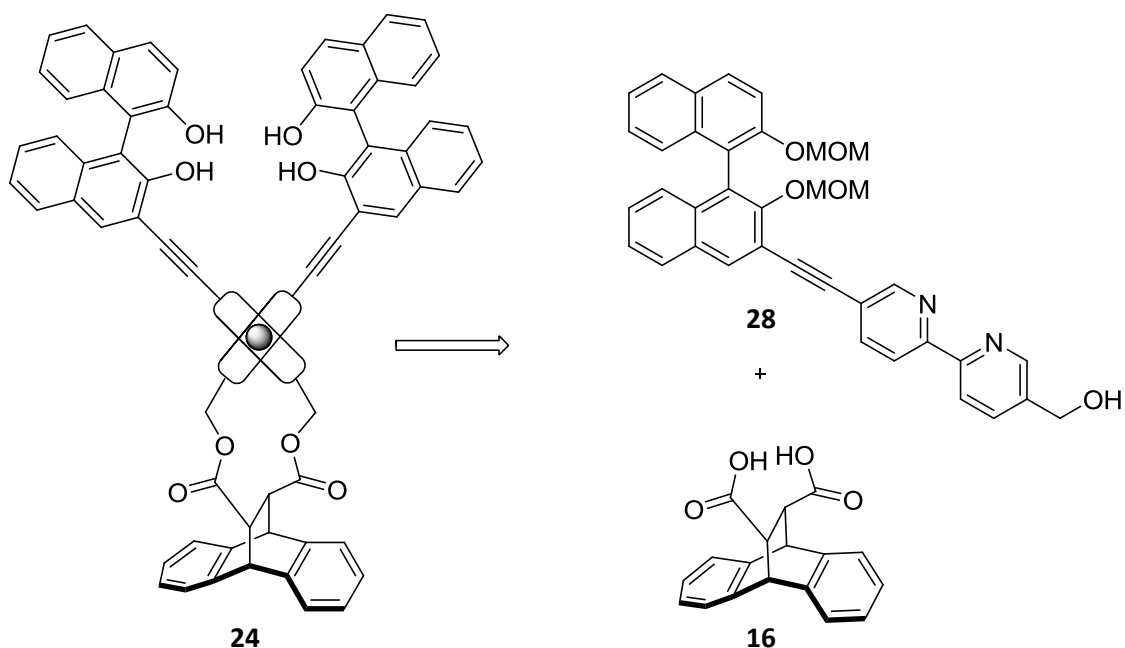
**Abb. 3. 6** Retrosynthese des potentiellen Rezeptors.

Das Bipyridin sollte aus dem 2-Brom-trimethylsilylethynylpyridin und einem Nicotinsäurederivat in einer Negishi-Reaktion hergestellt werden, wie in Abb. 3. 7 dargestellt ist.



**Abb. 3. 7** Retrosynthetische Betrachtung der Bipyridineinheit.

Nun stellt sich die Frage, welche Teile erst miteinander verknüpft werden. Das Bipyridin mit der Ethynleinheit kann über eine Sonogashira-Reaktion mit dem iodierten BINOL verbunden werden. Das Bipyridin wiederum soll mit der Säurefunktion des Anthracenderivats verestert werden. Dazu wird die Anthracendicarbonsäure in das Säurechlorid überführt. Wird das BINOL zuerst mit dem Bipyridinbaustein verbunden, wird ein interessanter Baustein (Verbindung **28**) erhalten, der mit den in Abb. 3. 1 gezeigten Molekülen verknüpft werden kann.



**Abb. 3. 8** Retrosynthetische Betrachtung des Rezeptors, Spaltung des Esters.

### 3.1.2 Synthese der BINOL-Einheit

BINOL (2,2'-Binaphthol) wurde bereits im Jahre 1873 von *Dianin* als Racemat hergestellt.<sup>[52]</sup> Dieses Molekül gewann vor allem durch seine besonderen stereochemischen Eigenschaften und die axiale Chiralität an Bedeutung. Wie schon erwähnt ist das BINOL-Molekül C<sub>2</sub>-symmetrisch und ist durch eine Rotationsbarriere von 23 kcal/mol um die C-C-Verbindungsachse konfigurationsstabil. Trotzdem besitzt das BINOL durch die Drehung um genau diese Achse eine gewisse Flexibilität, ohne jedoch zu racemisieren.<sup>[53]</sup>

Abgesehen von der Verwendung des BINOL-Moleküls als Erkennungseinheit in Kohlenhydratrezeptoren spielt es eine wichtige Rolle in der stereoselektiven Synthese. Wegen seiner axialen Chiralität findet es in verschiedenen Reaktionen Verwendung als chirales Auxiliar, wie z.B. in der Aldolreaktion<sup>[54]</sup> oder Epoxidierung<sup>[55]</sup>, weshalb bereits viele Reaktionen zur Synthese und Funktionalisierung dieses Moleküls bekannt sind.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten das BINOL aus 2-Naphthol herzustellen, allerdings ist keine effektive Methode bekannt, um direkt die reinen Enantiomere zu erhalten. Die bisher erfolgreichste Methode beschäftigt sich mit der Kombination von einem Cu(I)-Salz und chiralen Aminen. Hier konnte sogar ein Enantiomerenüberschuss von 96% erreicht werden, allerdings nur durch den Einsatz von 16 Äquivalenten des chiralen Auxiliars.<sup>[56]</sup>

Die herkömmliche Methode, um das BINOL herzustellen, ist die Oxidation von 2-Naphthol mit Eisen(III)chlorid über einen SET (single electron transfer)-Mechanismus, bei dem die Naphthol Radikale zum Binaphthol rekombinieren. Die Ausgangsstoffe für diese Reaktion sind günstig und sie kann ohne Probleme in einem größeren Maßstab durchgeführt werden.<sup>[57]</sup>

Die Trennung des Racemats in die beiden Enantiomere erfolgt dann mit Hilfe von (-)-*N*-Benzylcinchonidiniumchlorid, welches bevorzugt mit dem (R)-BINOL ein Clathrat bildet, während das (S)-Enantiomer in Lösung verbleibt. Der Clathratbildner wird aus (-)-Cinchonidin und Benzylchlorid hergestellt.<sup>[58]</sup>

Das enantiomerenreine BINOL wird nun mit einer MOM-Schutzgruppe (Methoxymethyl) geschützt. Diese Schutzgruppe dient nicht nur zum Schutz der Hydroxyfunktionen im weiteren Reaktionsverlauf, sondern auch als metalldirigierende Gruppe in der nachfolgenden Ortholithierung. Die MOM-Gruppe wird durch Deprotonieren des BINOLs

mit Natriumhydrid und Veretherung mit Chlormethylmethylether eingeführt, was mit Ausbeuten von bis zu 79% verläuft.<sup>[59]</sup>

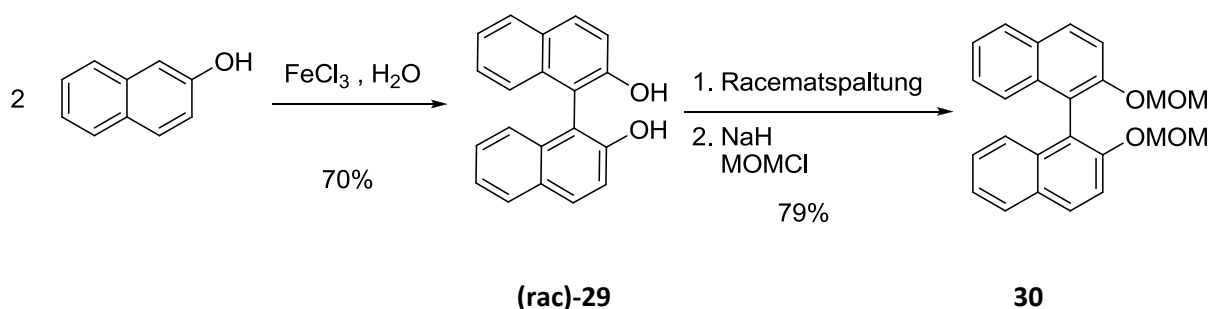


Abb. 3. 9 Synthesesequenz zum MOM-geschützten BINOL.

Dann wird das BINOL durch Ortholithiierung und anschließende Reaktion mit Iod in 3-Position monofunktionalisiert. Bei Reaktionsführung mit *n*-BuLi wird vor allem das diiodierte Produkt erhalten.<sup>[27]</sup> Durch den Zusatz von TMEDA, wodurch die Reaktivität des *n*-BuLi erhöht wird, konnte *Thiemann* die einfache Umsetzung soweit verbessern, dass **25** in einer Ausbeute von 47% erhalten wird.<sup>[43]</sup>

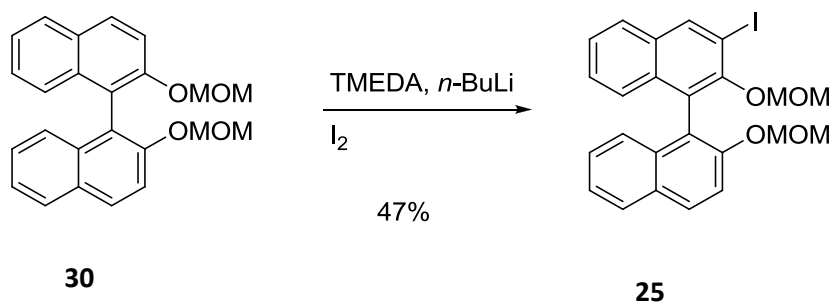
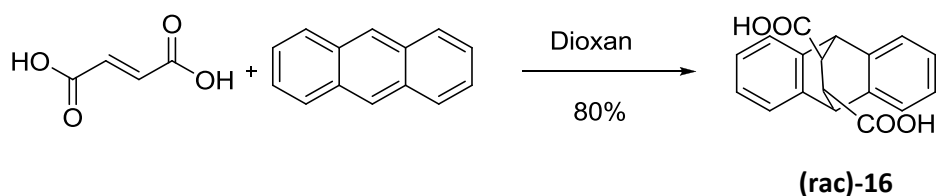


Abb. 3. 10 Monoiodierung des BINOL's durch Zusatz von TMEDA.<sup>[43]</sup>



### 3.1.3 Synthese der Anthracen-Dicarbonsäure

Anthracen wurde 1832 von *Laurent* durch eine Teerextraktion entdeckt. Es wird vor allem zur Herstellung von Anthrachinon verwendet, das der Grundbaustein für die Klasse der Anthrachinonfarbstoffe ist. Anthracen ist ein Aromat, der aus drei annelierten Ringen aufgebaut ist und 14  $\pi$ -Elektronen besitzt. Die Verbindung an sich ist nicht chiral. Erst durch eine Diels-Alder-Reaktion z.B. mit Fumarsäure wird die Verbindung chiral. Die Dicarbonsäure besitzt zwei Chiralitätszentren, welche (S,S)- oder (R,R)-konfiguriert sein können; das Molekül ist nun nicht mehr planar. Wird die Reaktion mit Fumarsäure durchgeführt, wird die *trans*-Dicarbonsäure, mit Maleinsäure die *cis*-Dicarbonsäure erhalten. Dazu wird das Anthracen als Dien und die Fumarsäure als Dienophil in Dioxan erhitzt.<sup>[60]</sup> Das Racemat wurde früher mit Hilfe des äußerst giftigen Brucins in seine Enantiomere gespalten. 1983 veröffentlichten *Döbler* und *Kreuzfeld* eine neue weniger giftige Methode mit Chinin und Chinchonin. Dabei bildet Chinin mit dem (S,S)-Enantiomer der Carbonsäure ein stabiles Salz, das durch Kochen mit konz. Ammoniaklösung wieder gespalten werden kann. Das (R,R)-Enantiomer wird aus der Mutterlauge erhalten und kann mit Hilfe von Chinchonin gereinigt werden.<sup>[51]</sup>



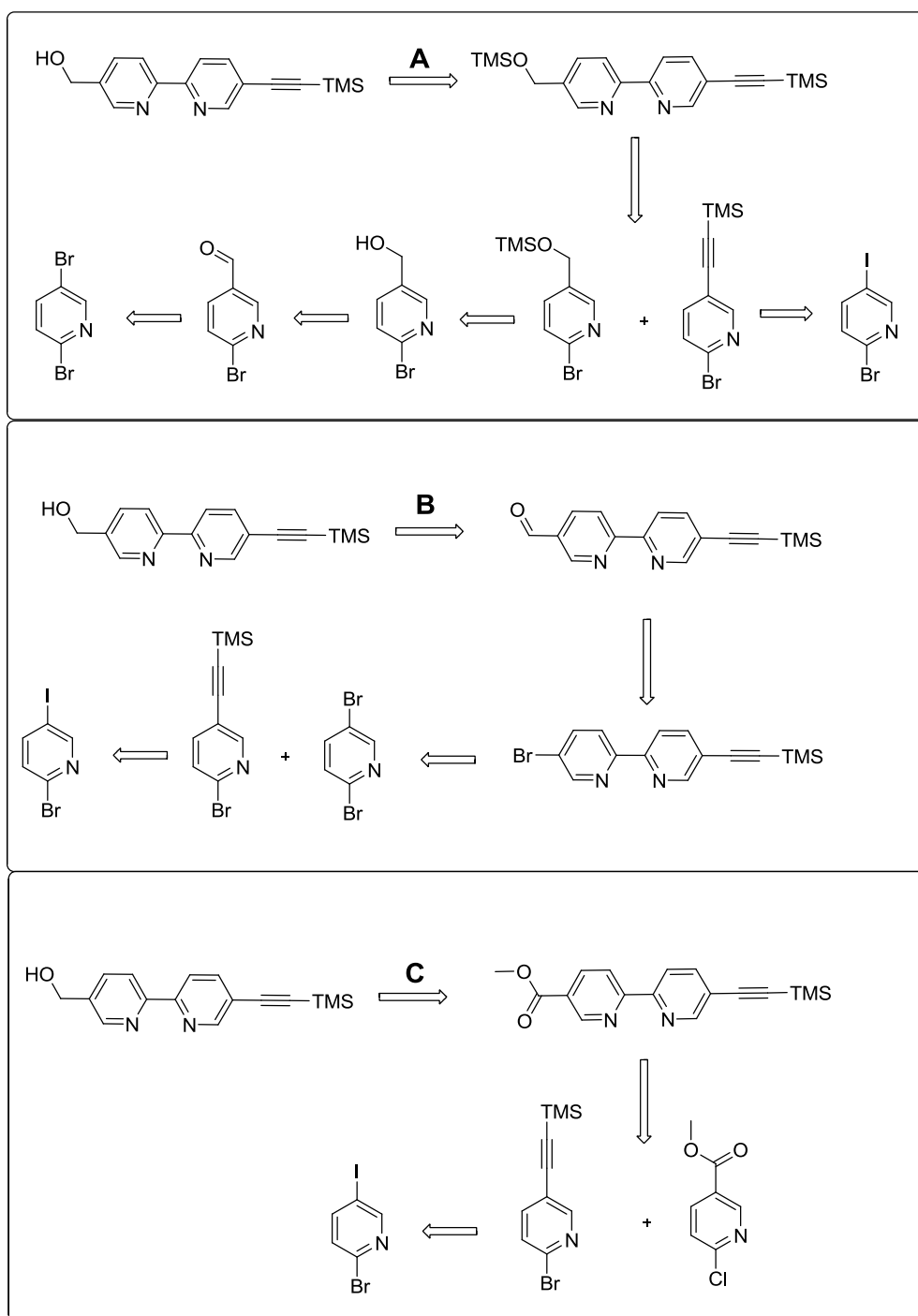
**Abb. 3. 11** Diels-Alder-Reaktion von Anthracen und Fumarsäure.<sup>[51]</sup>

### 3.1.4 Synthese des Bipyridinbausteins

Der Bipyridinbaustein soll zwei funktionelle Gruppen tragen: Zum einen ein endständiges Alkin, um in einer nachfolgenden Sonogashira-Reaktion mit dem BINOL eine C-C-Bindung zu knüpfen und zum anderen eine Hydroxymethylen-Gruppe, die mit der Anthracendicarbonsäure verestert werden soll. Dabei fungiert der Ester als Spacer zwischen dem Anthracen-Rückgrat und dem Bipyridin. Durch die zusätzliche CH<sub>2</sub>-Gruppe wird die nötige Flexibilität erhalten, um später mit dem Bipyridin und einem Metall einen tetraedrischen Komplex zu bilden.

Es gibt mehrere Möglichkeiten so ein unsymmetrisch funktionalisiertes Bipyridin aufzubauen. Eine Methode ist die direkte Funktionalisierung von Bipyridinen, wobei die 6,6'-Derivate am einfachsten herzustellen sind, da sie in direkter Nachbarschaft zum Stickstoff durch eine nukleophile Substitution funktionalisiert werden können.<sup>[61]</sup> Doch auch andere, meist symmetrisch aufgebaute 2,2'-Bipyridine können auf diesem Weg hergestellt werden.<sup>[62]</sup> Die Funktionalisierung der 5,5'-Position erweist sich allerdings als schwierig wie *Ziessel* zeigte.<sup>[63]</sup> Eine weitere Möglichkeit bietet die Kondensation von Pyridinvorstufen, wobei hier die Wahl der möglichen funktionellen Gruppen sehr beschränkt ist. Die dritte und weitaus verbreitetere Methode stellen die Kreuzkupplungen dar. Diese lassen eine Vielzahl von funktionellen Gruppen und Substitutionsmustern zu. Die in Frage kommenden Reaktionen sind hier die Suzuki- und die Negishi-Kupplung.<sup>[64]</sup> In unserem Arbeitskreis wurden von *Hapke*, *Bunzen* und *Gütz* bereits ausführliche Arbeiten zu diesem Thema angefertigt, die einen regelrechten Pool an 2,2'-Bipyridinen hervorbrachten.<sup>[46], [65], [66]</sup>

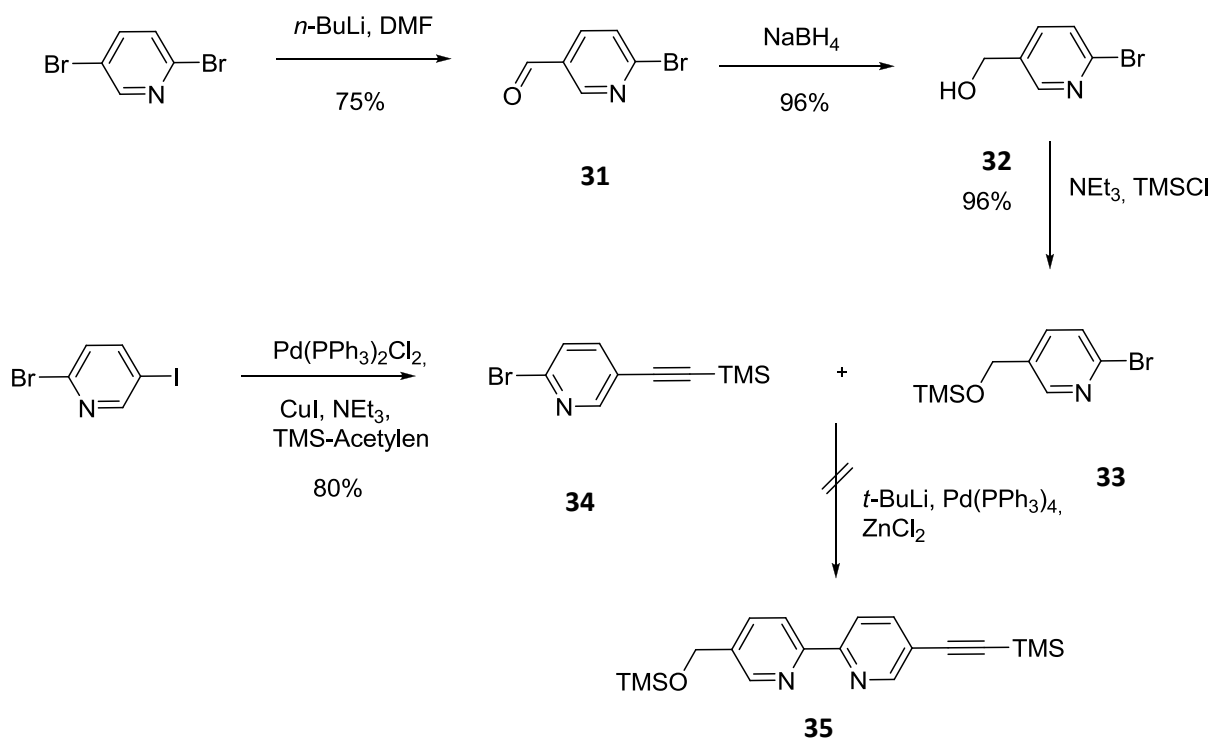
Wie vorher beschrieben soll der Bipyridinbaustein einen Ethinylspacer und eine benzyliche Alkoholfunktion tragen. Im Folgenden sind verschiedene Retrosynthesen dieses Bausteins beschrieben.



**Abb. 3. 12** Drei retrosynthetische Wege, um den Bipyridin-Alkohol **27** zu erhalten.

Weg A (Abb. 3. 13) beschreibt die Synthese ausgehend vom 2,5-Dibrompyridin, welches mit *n*-BuLi und DMF selektiv einfach zum Aldehyd umgesetzt wird. Der Aldehyd kann dann mit

Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol reduziert werden. Im nächsten Schritt wird der Alkohol mit einer Trimethylsilyl-Schutzgruppe versehen, um die Verbindung in der nachfolgenden Negishi-Kupplung mit dem 2-Brom-5-trimethylsilylethynylpyridin zu verknüpfen. Leider konnte diese Negishi-Reaktion nicht erfolgreich durchgeführt werden.



Wird der Weg B (Abb. 3. 14) verfolgt, beginnt die Synthese mit der Sonogashira-Reaktion zum 2-Brom-5-trimethylsilylethynylpyridin, welche mit einer guten Ausbeute verläuft. Die anschließende Negishi-Reaktion mit dem Dibrompyridin wird analog zu einer Vorschrift von *Bunzen* durchgeführt.<sup>[65]</sup> Das Bipyridin soll wiederum mit *n*-BuLi und DMF zu dem entsprechenden Aldehyd umgesetzt werden. Dieser soll dann durch Reduktion in den Alkohol überführt werden. Leider konnte das Bipyridin nicht selektiv an der bromierten Position lithiiert werden. Die Lithiierung erfolgte zusätzlich am Aromaten und das gewünschte Molekül konnte nicht abgetrennt werden.

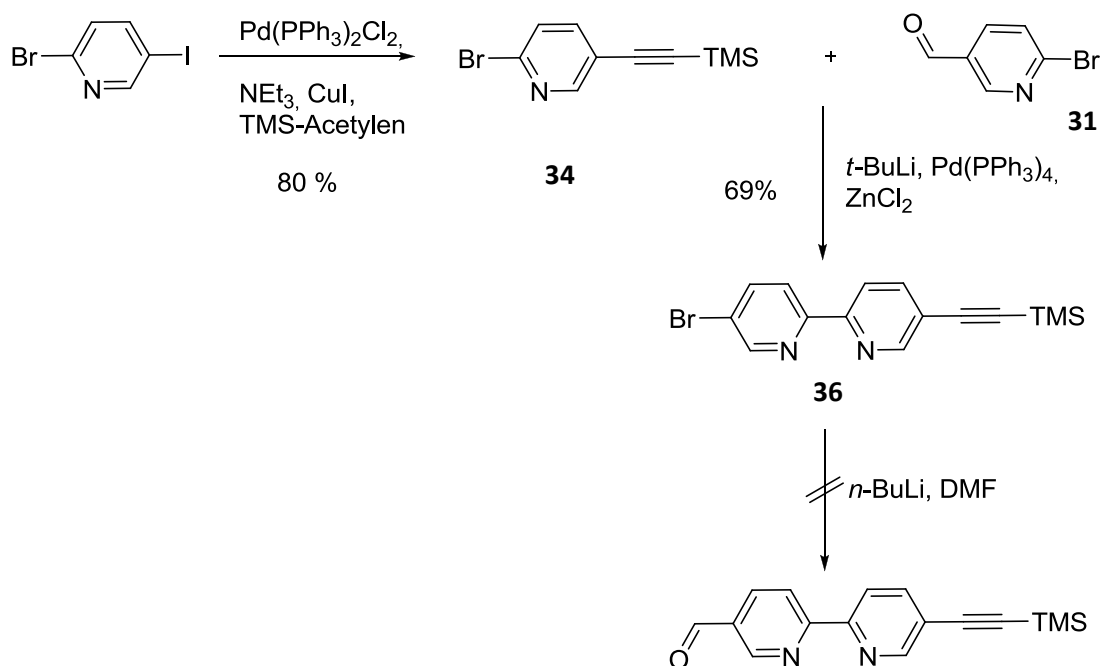


Abb. 3. 14 Weg B.

Wird der dritte Syntheseweg C eingeschlagen, gelangt man in nur drei Schritten zu dem gewünschten Bipyridin. Als erstes wird hierbei das 2-Brom-5-trimethylsilylethynylpyridin hergestellt. Darauf erfolgt eine schon von *Bunzen* bekannte Negishi-Reaktion mit dem Methyl-6-chloronicotinat.<sup>[65]</sup> Diese Reaktion verläuft in recht guten Ausbeuten von 70%. Der Bipyridin-Ester wird dann mit Lithiumaluminiumhydrid in einer quantitativen Ausbeute zum Alkohol reduziert. Der fertige Bipyridinbaustein wird schließlich mit Kaliumfluorid TMS-entschützt.

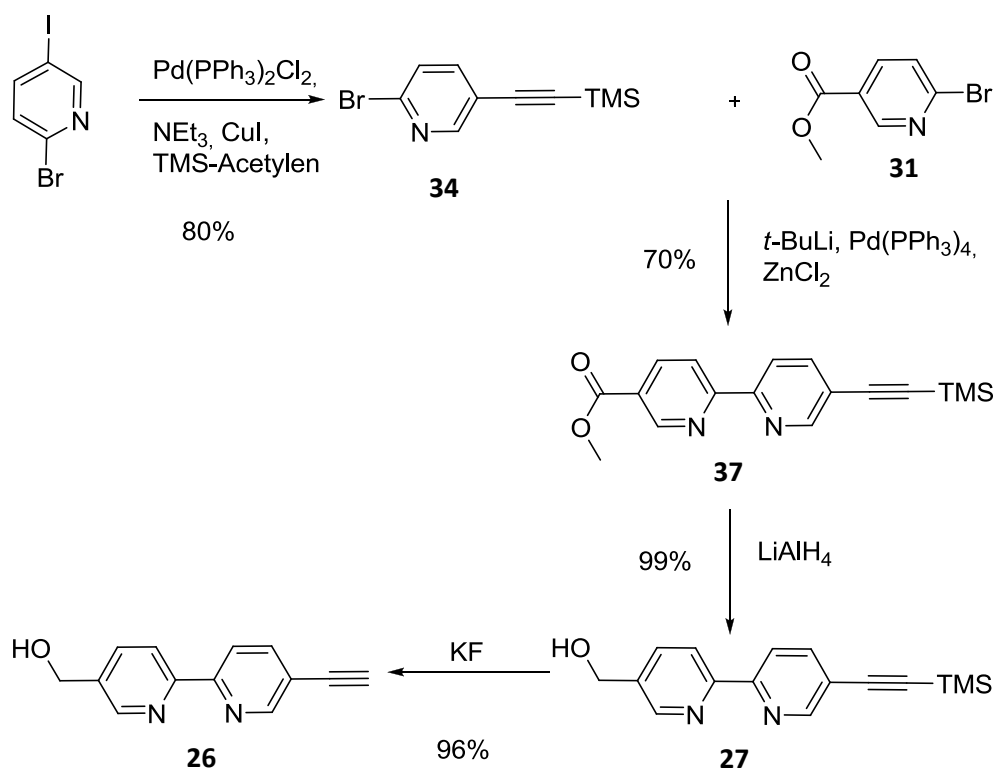
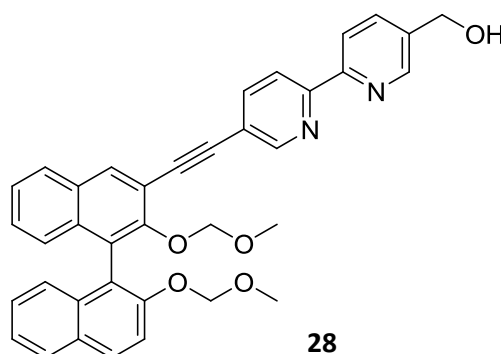


Abb. 3. 15 Weg C.

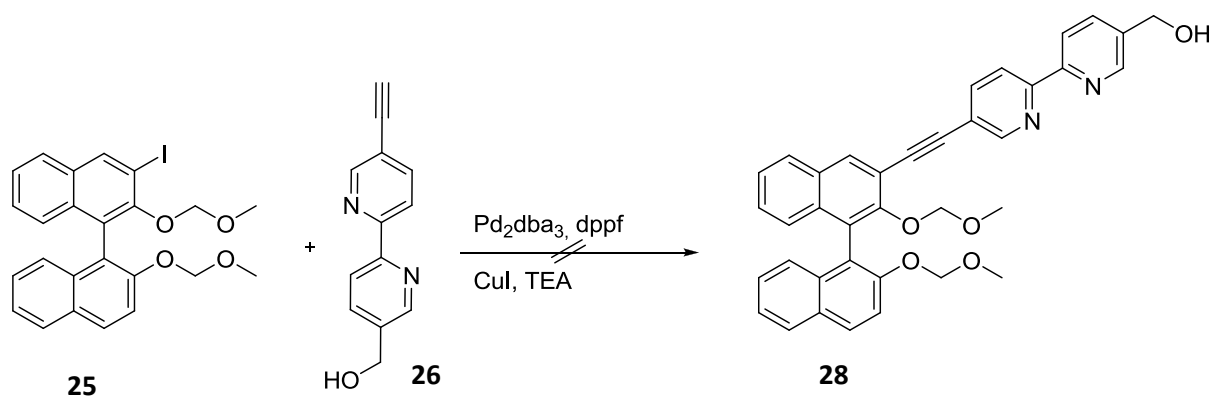
### 3.1.5 Synthese des BINOL-Bipyridyl-Alkohols

Das nächste Syntheseziel ist die Herstellung des BINOL-Bipyridyl-Alkohols.



**Abb. 3. 16** BINOL-Bipyridyl-Alkohol als interessante Zwischenstufe.

Dieser Baustein ist nicht nur zur Synthese dieses Rezeptors interessant, sondern könnte mit all den in Abb. 3. 1 gezeigten Grundgerüsten zu potentiellen Rezeptoren verknüpft werden. Die einfachste Variante, um diesen Baustein aus bereits hergestellten Verbindungen zu erhalten, wäre die direkte Sonogashira-Reaktion zwischen dem monoiodierten BINOL und dem freien Bipyridyl-Alkohol. Kreuzkupplungen mit ungeschützten funktionellen Gruppen können Probleme bereiten, wobei allerdings gerade die Sonogashira-Reaktion als tolerant gegenüber verschiedenen Gruppen wie z.B. Alkoholen gilt.



**Abb. 3. 17** Sonogashira-Reaktion mit dem freien Alkohol.

Leider konnte das Produkt dieser Reaktion nicht erhalten werden. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zeigte eine Vielzahl an verschiedenen Spezies, die nicht voneinander getrennt werden konnten und auch im ESI-Massenspektrum konnte das Produkt nicht nachgewiesen werden.

Die Schwierigkeiten bei dieser Reaktion könnte der freie Alkohol bereiten, weshalb dieser mit einer TIPS-Schutzgruppe versehen wurde. Die TIPS-Schutzgruppe wurde ausgewählt, weil die TMS-Schutzgruppe selektiv mit Kaliumcarbonat selektiv entfernt werden kann. Mit Verbindung **39** wurde die Sonogashira-Reaktion wiederholt, wobei wieder kein Produkt erhalten werden konnte.

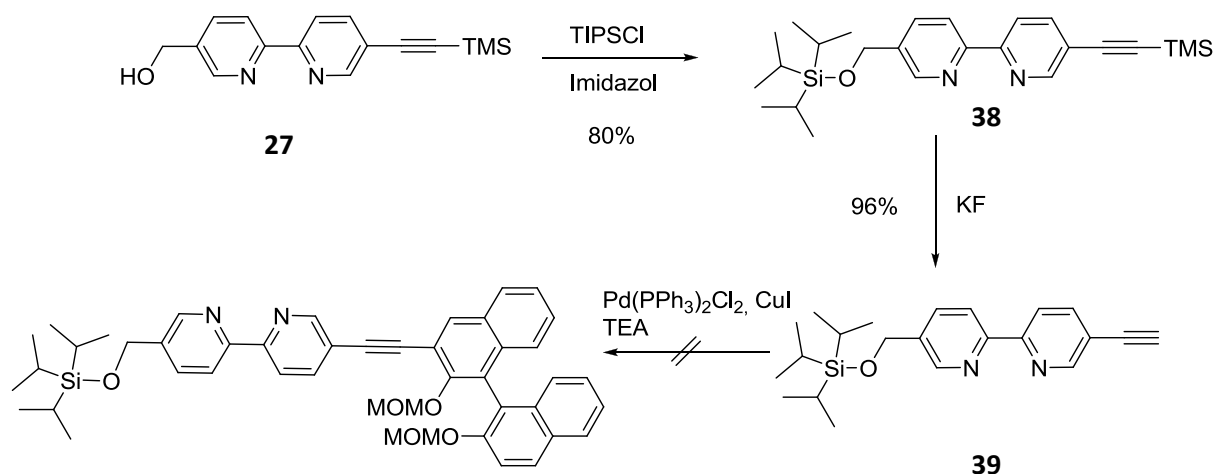
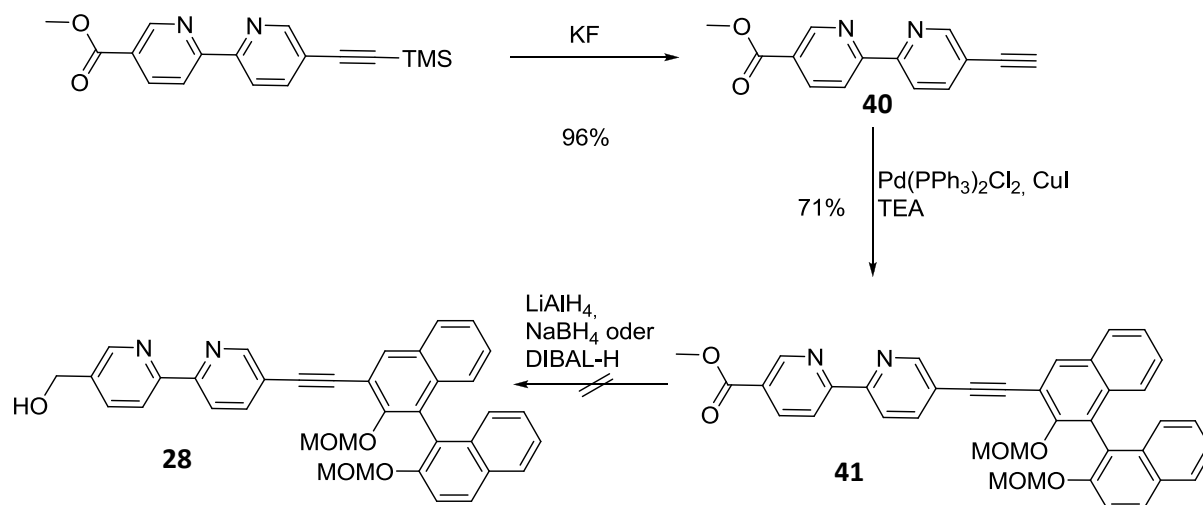


Abb. 3. 18 Synthesesequenz mit dem TIPS-geschützten Alkohol.

In einem weiteren Versuch dieses Molekül **28** herzustellen (Abb. 3. 19) wird zunächst die Trimethylsilyl-Gruppe vom Alkin abgespalten. Anschließend wird die Verbindung **40** mit dem monoiodierten BINOL in einer Sonogashira-Reaktion verbunden. Die Ester-Gruppe soll dann wieder mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol reduziert werden. Diese Reaktion verursachte aber größere Probleme als erwartet. Mit Lithiumaluminiumhydrid wurde nicht nur der Ester sondern auch die Dreifachbindung zur Doppelbindung reduziert. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum konnten keine definierten Signale gefunden werden. Das ESI-Massenspektrum zeigte ein Signal, das zwei Masse-Einheiten höher war als das erwartete, was die Vermutung der Reduktion zur Doppelbindung bestätigt. Daraufhin wurde Natriumborhydrid als ein milderes Reduktionsmittel gewählt. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum konnte nach sehr kurzer Reaktionszeit zwar eine definierte Spezies neben dem Edukt beobachtet werden, allerdings zeigte das Spektrum auch ein charakteristisches Signal einer Doppelbindung. Auch mit DIBAL-H als Reduktionsmittel konnte kein Ergebnis erzielt werden. Es ist erstaunlich, dass die



Dreifachbindung durch die Bindung zum BINOL derart geschwächt wird, dass sie so reaktiv gegenüber einer Reduktion mit Metallhydriden ist.



**Abb. 3. 19** Verschiedene Versuche der Esterreduktion.

Das Problem bei diesen Reaktionen liegt folglich in der relativ labilen Dreifachbindung, die offensichtlich leicht reduziert werden kann. Auch in den vorher beschriebenen Sonogashira-Reaktionen (Abb. 3. 17, Abb. 3. 18) scheint das Problem an dem Bipyridin-Baustein mit  $\text{CH}_2\text{OR}$ -Gruppe und endständigem Alkin zu liegen, da ein Großteil des BINOL-Edukts wiedergewonnen werden konnte, das Bipyridin aber nicht.

## 3.1.6 Synthese des Rezeptors

Ein anderer Ansatz zur Synthese des Rezeptors beruht auf der Veresterung des Bipyridins mit der Anthracendicarbonsäure und einer anschließenden Sonogashira-Reaktion mit der Erkennungseinheit. Da aber sowohl die Veresterung als auch die Sonogashira-Reaktion doppelt durchgeführt werden müssen, könnte dies zu Problemen führen. Sonogashira-Reaktionen, vor allem mit Iod-Aromaten, verlaufen meist mit sehr guten Ausbeuten und sind einfach in der Reaktionsführung. Die doppelte Veresterung hingegen verspricht eine nicht ganz so hohe Ausbeute, wenn dieses System mit dem von Cozzi verglichen wird, bei dem die Ausbeute für die doppelte Reaktion 65% beträgt (Abb. 3. 4).<sup>[49]</sup> Daher ist es sinnvoll zunächst die Veresterung des Grundgerüsts mit der Metallkoordinationseinheit und anschließend die Sonogashira-Reaktion durchzuführen.

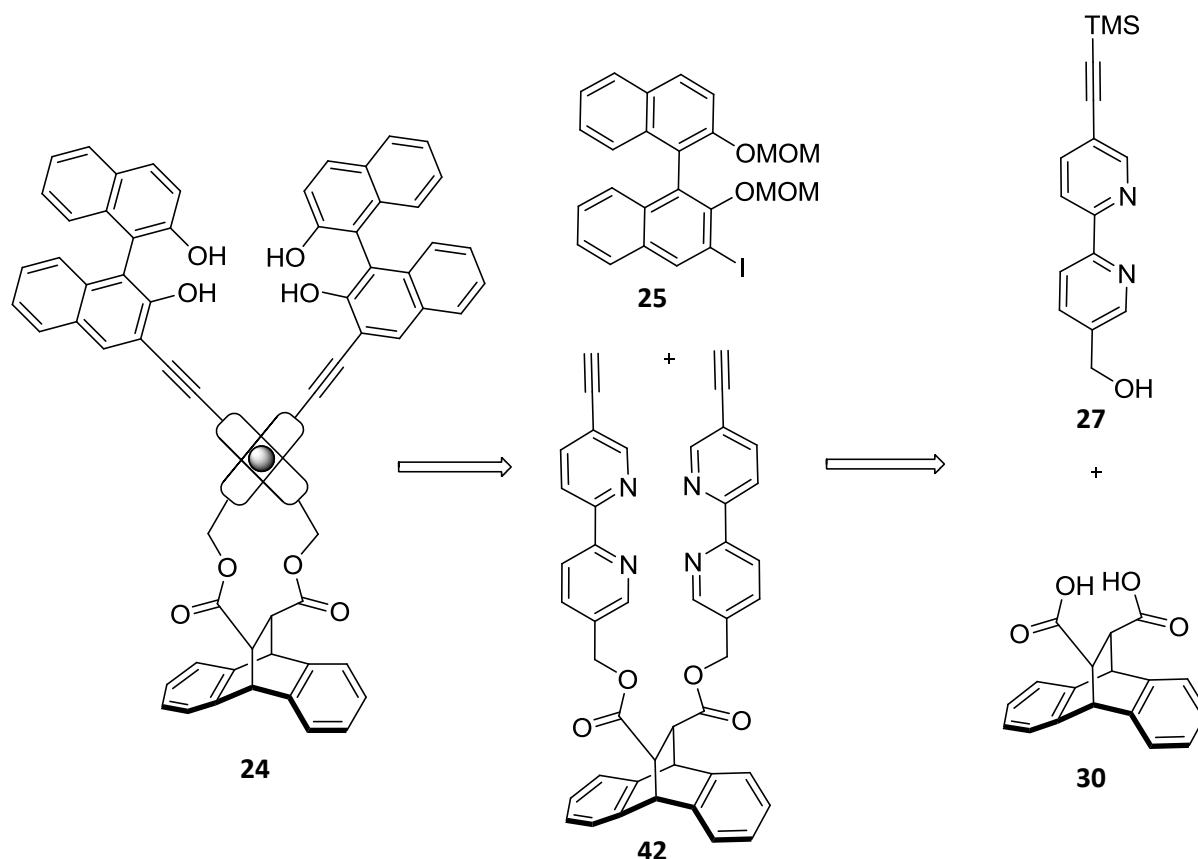


Abb. 3. 20 Sonogashira-Reaktion und Veresterung zum fertigen Rezeptor.

Da alle drei Bausteine (Erkennungseinheit, Bipyridin und Rückgratmolekül) hergestellt wurden, kann das Bipyridin mit dem Rückgrat über die doppelte Veresterung verbunden werden (Verbindung **42**). Die Veresterung ist mit ähnlichen Edukten bereits literaturbekannt. Dabei wird die Dicarbonsäure zur Aktivierung mit Oxalylchlorid zum Säurechlorid umgesetzt. Das überschüssige Oxalylchlorid wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Veresterung des Säurechlorids mit dem benzylichen Alkohol erfolgt unter Zugabe von Triethylamin und einer katalytischen Menge DMAP.<sup>[49]</sup> Die Reaktion verläuft mit einer Ausbeute von 68% für eine doppelte Veresterung zufriedenstellend.

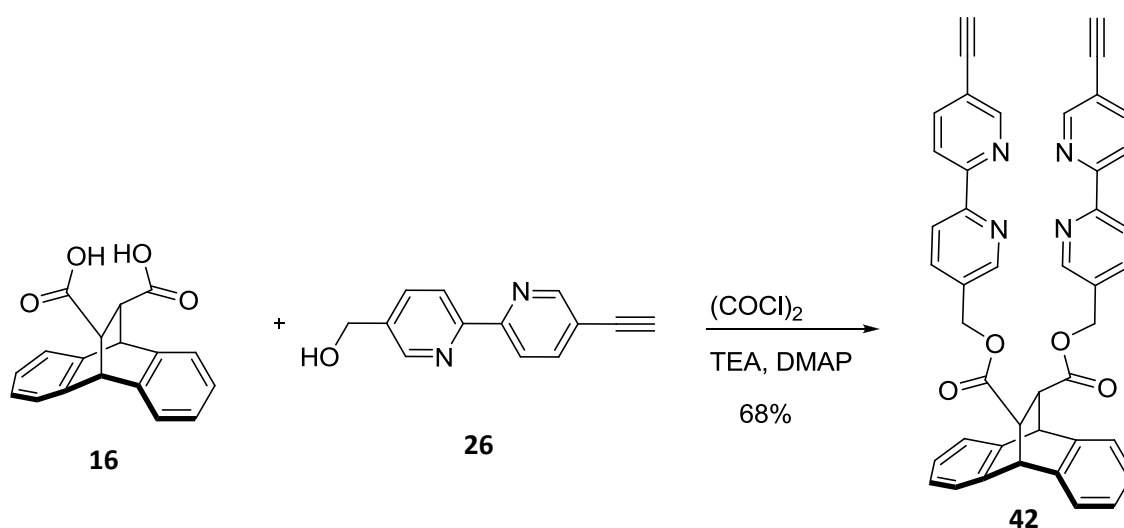


Abb. 3. 21 Doppelte Veresterung mit der Anthracendicarbonsäure.

Der letzte Schritt, um die Rezeptorstruktur aufzubauen, ist die doppelte Sonogashira Reaktion zwischen dem hergestellten Ester **42** und dem monoiodierten BINOL wie in Abb. 3. 22 gezeigt ist. Die Reaktion gestaltete sich aber schwieriger als angenommen. Bei ersten Versuchen mit unterschiedlichen Katalysatorsystemen ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , dppf) konnte kein Produkt erhalten werden. Eine Schwierigkeit könnten die Bipyridine darstellen, die dazu gedacht sind Cu(I) zu komplexieren. Die Sonogashira-Reaktion verläuft normalerweise unter Zugabe von CuI in katalytischen Mengen. Dieses könnte von den Bipyridinen komplexiert werden und würde somit der Reaktion nicht mehr zur Verfügung stehen. Wie der Mechanismus aber zeigt, ist das CuI unbedingt nötig, um die Reaktion durchzuführen. Daher wurde in einem weiteren Versuch leicht überstöchiometrisch CuI (1.1 Äquivalente) eingesetzt. Dabei konnte eine geringe Menge (7% Ausbeute) des leicht verunreinigten Produkts erhalten werden.

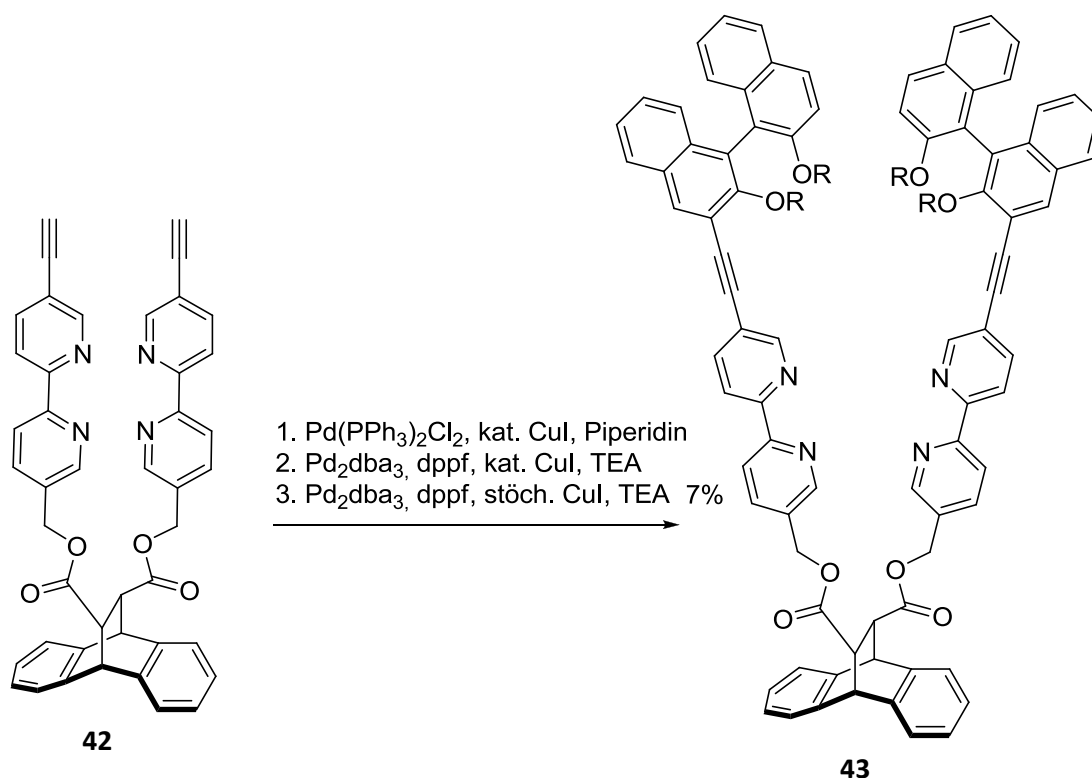


Abb. 3. 22 Sonogashira-Reaktion mit unterschiedlichen Katalysatorsystemen.

In dieser Arbeit wurden sehr viele Versuche zur Synthese eines Rezeptors gemacht, bei dem die Bildung der eigentlichen Bindungsstelle erst durch die Ausbildung eines stereochemisch definierten Bis(bipyridin)-Metallkomplexes entsteht. Leider konnte der dafür notwendige Alkohol **28** letztlich nicht zugänglich gemacht werden.

Die Sonogashira-Reaktion zur Synthese der Verbindung **43** konnte zwar erfolgreich durchgeführt werden, die Ausbeute von 7% ist allerdings nicht zufriedenstellend. Die Reaktionsbedingungen der Sonogashira-Reaktion könnten aber noch hinsichtlich einer Reihe von Parametern, wie zum Beispiel Katalysatorsystem, Base, Lösungsmittel, Stöchiometrie und Temperatur variiert und die Ausbeute somit möglicherweise gesteigert werden.

Da die Gesamtmenge an dem zudem noch leicht verunreinigten Produkt sehr gering war, konnten die darauf folgende MOM-Entschützung und die Einführung des Metallkations zum Aufbau des Komplexes nicht durchgeführt werden.

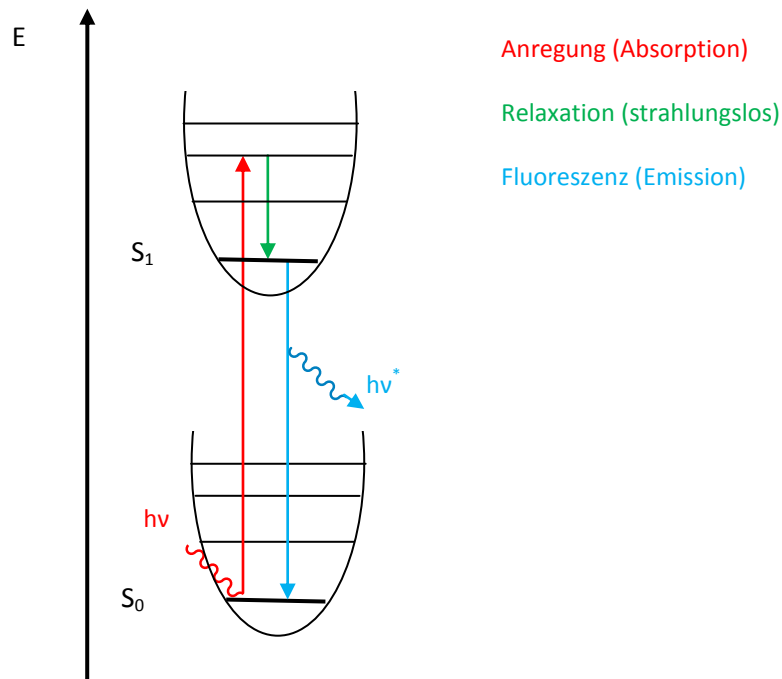
## 4. Optische Chemosensoren

In der Einleitung und Aufgabenstellung wurde bereits erwähnt, dass die qualitative und quantitative Detektion von Zuckererkennungsprozessen vor allem in Bezug auf die weit verbreitete Zuckerkrankheit eine sehr wichtige Rolle spielen. Die bisher im Alltag verwendeten Blutzucker-Messmethoden beruhen meist auf einem enzymatisch basierten Oxidationsprozess, wobei die quantitative Auswertung oft potentiometrisch erfolgt. Die Erzeugung oder Änderung eines für das Auge erkennbaren optischen Signals zur qualitativen oder quantitativen Bestimmung des Blutzuckerspiegels ist für den Menschen eine einfach wahrzunehmende und auswertbare Messgröße. Die Überwachung des Blutzuckerspiegels mittels optischer Chemosensoren würde für die Patienten eine Erleichterung mit sich bringen.

Im Allgemeinen wird unter einem Chemosensor ein Molekül verstanden, welches mit einer anderen Substanz oder Energie wechselwirkt und diese Wechselwirkung anzeigt. Diese Wechselwirkung erfolgt oft durch die Erkennungsprozesse in einem Wirt-Gast- oder Donor-Akzeptor-System, wobei die Wechselwirkungen zwischen Rezeptor und Analyt meist auf schwächeren Bindungen wie Wasserstoffbrückenbindungen oder van-der-Waals-Bindungen beruhen. Es ist von Vorteil, wenn der Analyt dabei reversibel gebunden wird, da das Sensorsystem dann mehrfach verwendet werden kann.<sup>[67]</sup>

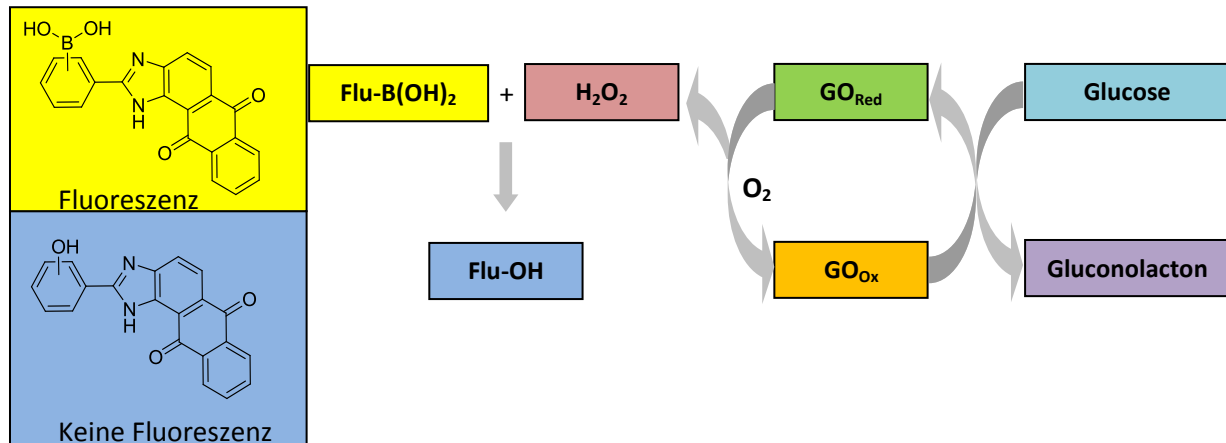
Ein optischer Chemosensor besteht aus einer Erkennungseinheit und einem Chromophor- oder Fluorophor-Baustein, die kovalent miteinander verbunden sind. Die Bindung des Analyten verursacht eine Änderung der optischen Eigenschaften (Fluoreszenz oder Absorption) des Rezeptors, die über optische Methoden detektiert werden kann.<sup>[67]</sup>

Allgemein können das Phänomen der Fluoreszenz und der Absorption mit Hilfe eines Jablonski-Diagramms beschrieben werden (Abb. 4. 1).

**Abb. 4. 1** Jablonski-Diagramm

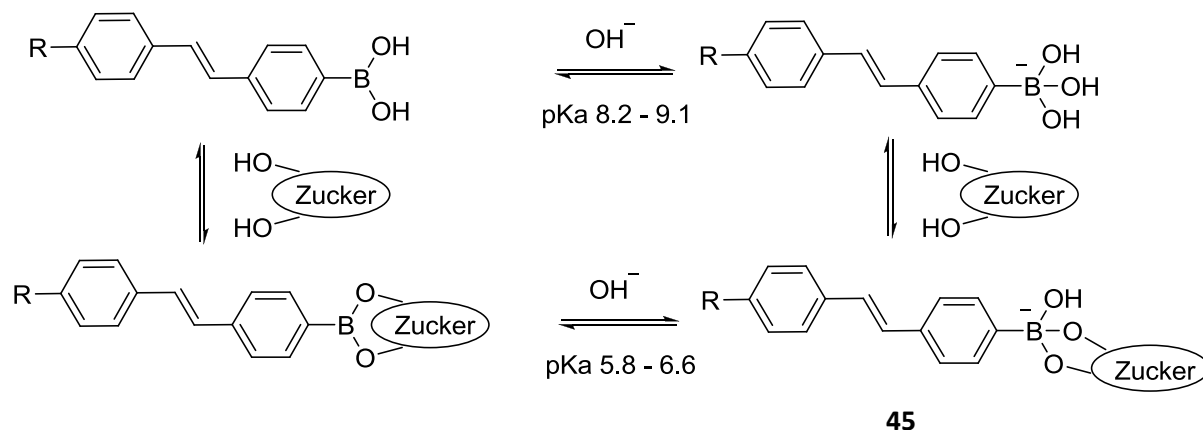
Bei der Fluoreszenz absorbiert ein Molekül ein Photon und emittiert ein Photon mit niedrigerer Energie. Im ersten Schritt absorbiert das Molekül ein Photon und gelangt dadurch in einen angeregten  $S_1$ -Zustand (rot). Dieser angeregte Zustand ist energetisch ungünstig, weshalb das Molekül strahlungslos zum niedrigsten  $S_1$ -Niveau übergeht (grün). Diese Energie wird durch Konformationsänderungen, Schwingungen oder Zusammenstöße mit anderen Molekülen in einem Zeitfenster von 1 – 10 ns abgebaut. Durch die Emission eines Photons kehrt das Molekül vom  $S_1$ -Zustand in den Grundzustand zurück, was man als Fluoreszenz bezeichnet (blau). Dadurch, dass Energie durch die Schwingungsrelaxation verlorenggeht, besitzt das emittierte Photon weniger Energie, also eine höhere Wellenlänge als das absorbierte Photon (Stokes Shift). Durch diese Prozesse kann es auch zur Fluoreszenzlöschung kommen, wenn die Moleküle durch strahlungslose Übergänge in andere Zustände gelangen und dann in ihren Grundzustand zurückkehren.

In der Literatur wurden bereits Fluoreszenz-Sensorsysteme beschrieben, die Zucker in Zusammenhang mit dem bereits beschriebenen Glucose-Oxidase-Prozess detektieren können. Ein Beispiel ist die Anthrachinonboronsäure, die durch Wasserstoffperoxid, das beim Glucose-Oxidase Prozess entsteht, reduziert wird. Die Veränderung des Moleküls kann mit Hilfe von Fluoreszenzspektroskopie verfolgt werden.<sup>[68]</sup>



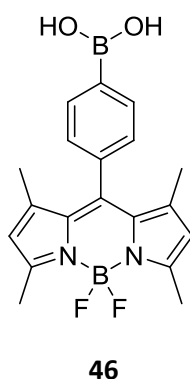
**Abb. 4. 2** Glucose-Oxidase-Prozess im Zusammenhang mit Fluoreszenzsensoren.<sup>[68]</sup>

Es gibt Fluorophore, die in der Lage sind direkt mit dem Zucker zu wechselwirken. Hierbei handelt es sich unter Anderem um Boronsäurederivate, die abhängig vom pH-Wert mit Kohlenhydraten eine kovalente Bindung bilden. Dabei weisen die anionischen Boronsäure-Derivate eine stärkere Fluoreszenz als die neutralen Verbindungen auf. Außerdem wird die anionische Spezies durch die Bindung des Zuckers bevorzugt gebildet. Ein Beispiel von *Lakowicz* beschreibt diese pH-Abhängigkeit wie folgt (Abb. 4. 3). Mit diesem System konnten Titrationen mit Fructose, Galactose und Glucose durchgeführt werden.<sup>[69]</sup>



**Abb. 4. 3** pH-Abhängigkeit der Kohlenhydratbindung der Boronsäuregruppe.<sup>[69]</sup>

Ein weiteres Beispiel für einen Fluorophor-Rezeptor beschrieb *Lakowicz* im Jahr 2001. Dabei wurde ein Boron-dipyrromethan-Derivat (BODIPY) als Fluorophor verwendet, welches über eine Boronsäure kovalent Glucose binden kann (Abb. 4. 4). Auch hier findet die Erkennung in Abhängigkeit vom pH-Wert statt.<sup>[70]</sup>

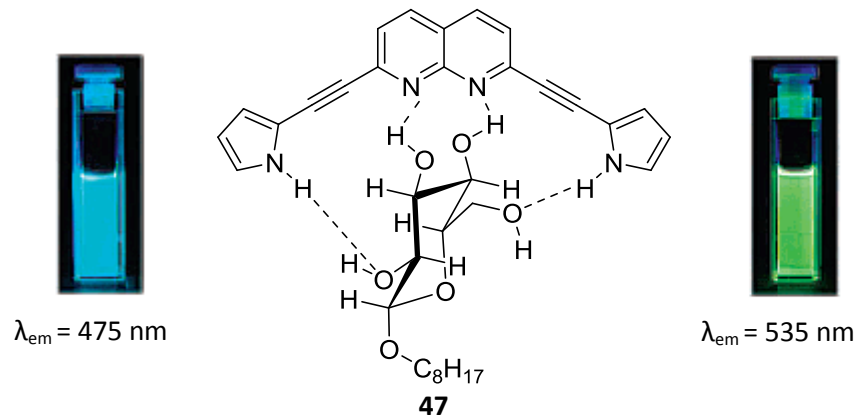


**Abb. 4. 4** BODIPY-Rezeptor, der Zucker kovalent über die Boronsäuregruppe bindet.<sup>[70]</sup>

Der Vorteil der bisher vorgestellten Rezeptoren, basierend auf kovalenten Bindungen zwischen Rezeptor und Kohlenhydrat, ist die Erkennung im wässrigen Medium. Ein artifizieller Rezeptor, der der Natur möglichst nahe kommt, sollte den Gast nicht kovalent binden. Solche natürlichen Prozesse laufen meist unter Ausbildung von labileren supramolekularen Wechselwirkungen ab. Um diesen Prozessen näher zu kommen, soll das Konzept der optischen Chemosensoren mit der supramolekularen Chemie verknüpft werden. In der Literatur gibt es bisher nur wenige Beispiele für eine fluoreszenzbasierte Kohlenhydraterkennung über supramolekulare Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast.

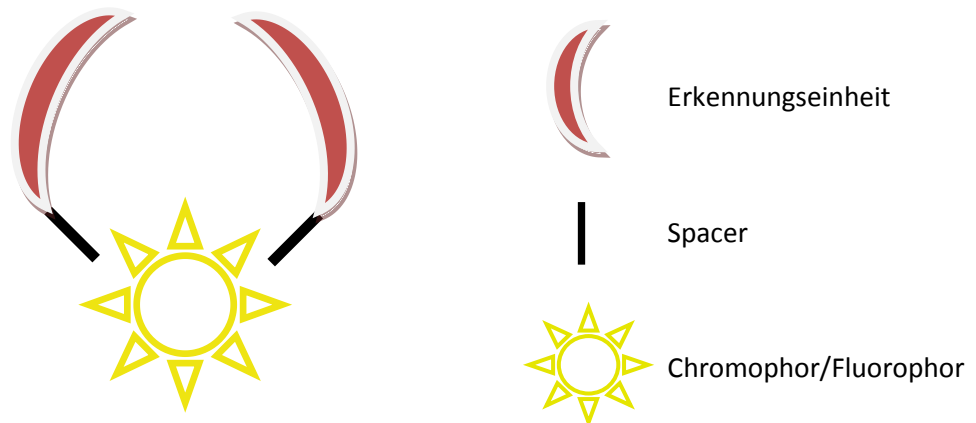


Ein Beispiel ist der folgende Fluorophor, der in der Lage ist, Glucose zu binden und den Erkennungsvorgang durch einen bathochromen shift im Fluoreszenzspektrum anzuzeigen.<sup>[71]</sup>



**Abb. 4. 5** Supramolekularer Fluoreszenzrezeptor für Monosaccharide.<sup>[71]</sup>

Das BINOL ist aus vorhergegangenen Arbeiten bereits als Erkennungseinheit bekannt und soll nun mit einem Chromophor/Fluorophor als Rückgratmolekül verbunden werden, um einen optischen Chemosensor zu entwickeln.

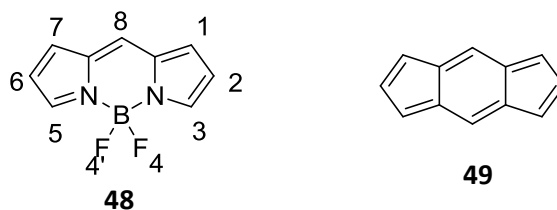


**Abb. 4. 6** Schematischer Aufbau eines potentiellen Fluoreszenzrezeptors.

## 4.1 BODIPY

Das Difluoroboraindacen (BODIPY) ist ein seit dem Jahr 1968 bekannter Chromophor. Schon damals fiel *Treibs* und *Kreuzer* die starke gelbe Fluoreszenz dieser Verbindung in verschiedenen Lösungsmitteln auf.<sup>[72]</sup> *Wories* stellte 1985 eine wasserlösliche Struktur vor, deren spektroskopische Eigenschaften genauer untersucht wurden.<sup>[73]</sup> Mit der Entdeckung der Fluoreszenz-Biomarkierung durch das BODIPY gewann dieses Grundgerüst immens an Bedeutung.<sup>[74]</sup> Die Zahl der Veröffentlichungen stieg in den 90er Jahren nahezu exponentiell an. Durch verschiedenste Reaktionen an dem BODIPY-Grundgerüst wurden zahlreiche Verbindungen hergestellt, von denen manche es sogar bis zur Kommerzialisierung als Fluoreszenzmarker in der Biochemie schafften. Es wurde als photostabiler Ersatz des Fluoresceins bekannt. Aufgrund seiner vielen positiven Eigenschaften wie der hohen Fluoreszenzquantenausbeute, der Photostabilität, der schmalen Stokes-Verschiebung sowie der guten Löslichkeit wurde BODIPY nicht nur als Fluoreszenzmarker, sondern auch als Bestandteil von Farbformulierungen, abstimmbaren Lasern und Elektrolumineszenzbauteilen verwendet.<sup>[75], [76]</sup>

Der Name BODIPY ist eine Abkürzung für 4-Borata-3a-azonia-4a-aza-s-indacen. Wie der Name schon sagt, ist die Struktur vom Indacen abgeleitet. Beide Systeme sind planare, konjugierte Tricyclen.

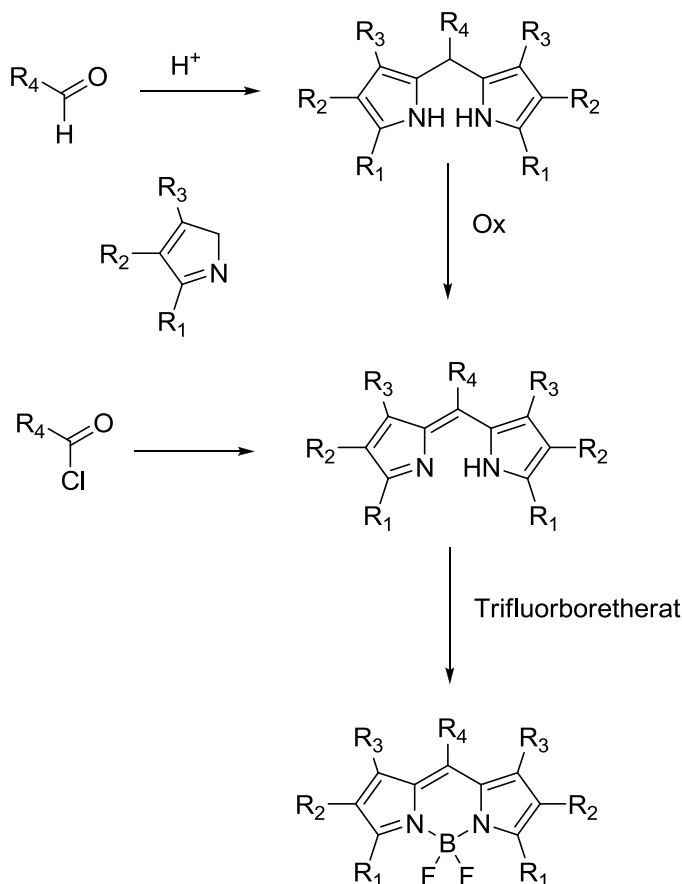


**Abb. 4. 7** Vergleich der BODIPY-Struktur mit dem namensgebenden Indacen.

Durch die Verbrückung über das Boratom ist der Baustein versteift und erhält eine starre Struktur, was zu sehr hohen Fluoreszenzquantenausbeuten führt.

Ganz allgemein wird das BODIPY durch eine Kondensation zweier Pyrrolringe mit einer Carbonylverbindung aufgebaut, wie Abb. 4. 8 zeigt. Dabei können beide Komponenten weitere funktionelle Gruppen enthalten. Seit dem Jahr 1988 wurden viele verschiedene Verbindungen von *Haughland* und *Kang* publiziert, die seitdem auch unter dem Namen

BODIPY kommerziell vertrieben werden.<sup>[77]</sup> Mittlerweile werden die meisten Derivate in einer Eintopfreaktion synthetisiert, wobei sich die Ausbeuten auf 20 – 40% beschränken.



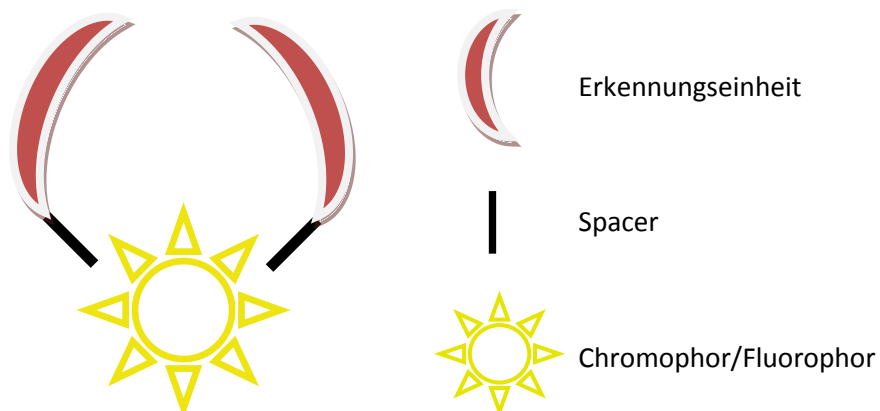
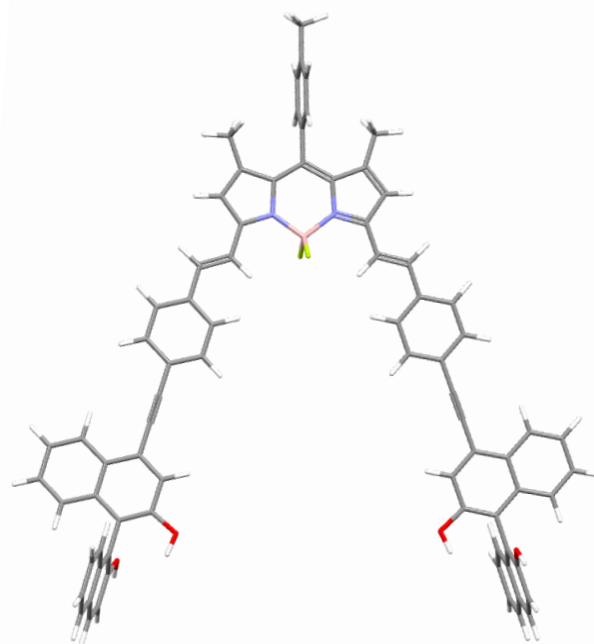
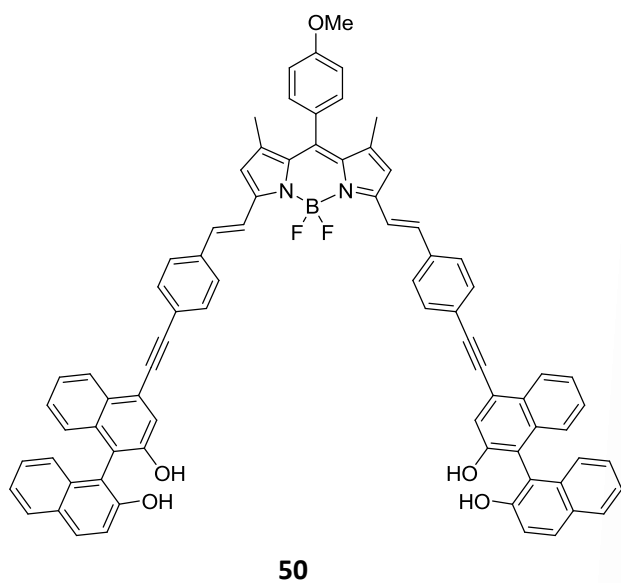
**Abb. 4. 8** Kondensation zur Herstellung des BODIPY-Grundgerüsts.<sup>[76]</sup>

Zur Funktionalisierung des  $R_4$  (siehe Abb. 4. 8) kann sowohl ein Aldehyd als auch ein Säurechlorid, bei dem dann keine weitere Oxidation erfolgen muss, eingesetzt werden. Wird ein aromatischer Rest verwendet, ist die Rotation des Substituenten eingeschränkt und er ordnet sich orthogonal zum Pyrrol an. Um eine unsymmetrische Verbindung zu erhalten kann auch direkt ein Carbonylpyrrol mit einem Pyrrol umgesetzt werden. Bei den Pyrrolen und somit auch beim BODIPY sind alle möglichen Substitutionsmuster denkbar. Eine besondere Stellung nimmt die Position am Bor ein, da auch eine Modifikation am Borzentrum möglich ist. Diese wird durch Umsetzen des BODIPYs mit verschiedenen Metallorganischen Reagenzien realisiert. Das erste Patent zu diesen Arbeiten wurde im Jahr 2002 von *Murase* veröffentlicht, indem er Phenylmagnesiumbromid einsetzte.<sup>[78]</sup> Mittlerweile ist es auch möglich Ethinylsubstituenten<sup>[79]</sup> oder Boronsäureester<sup>[80]</sup> als Substituenten einzuführen. Am Pyrrolkern gibt es schier unendlich viele

Substitutionsvariationen, die sowohl aromatische als auch aliphatische Gruppen umfassen; darunter sind auch annelierte Systeme bekannt.<sup>[81]</sup> Die Positionen 3 und 5 können mit NBS bromiert werden und stehen dann für Kreuzkupplungen oder nukleophile Substitutionen zur Verfügung.<sup>[82]</sup>

Für diese Arbeit sind vor allem die Erweiterungen des delokalisierten  $\pi$ -Systems interessant, da dieses über den gesamten Rezeptor ausgeweitet werden soll und eine Rotverschiebung in der Fluoreszenz bewirkt. Dabei ist die saure Eigenschaft der Methylgruppen in 3- und 5-Position, die bereits mit dem Pyrrol eingeführt werden können, besonders bemerkenswert. Diese reicht soweit, dass die Methylgruppe deprotoniert und das Molekül in einer Knoevenagel-Reaktion mit Aldehyden oder Ketonen umgesetzt werden kann.<sup>[83]</sup>

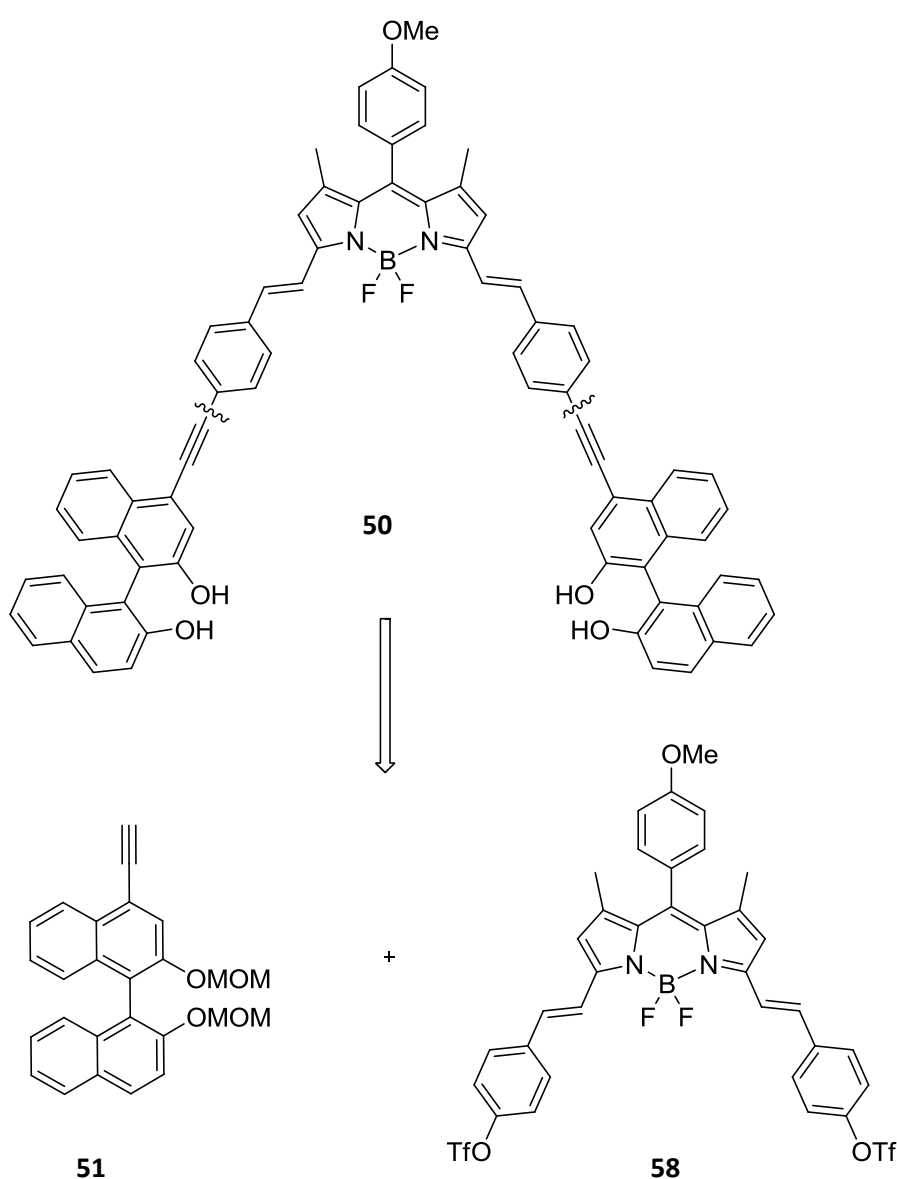
Das BODIPY erscheint also als besonders geeigneter Fluorophor für die Herstellung eines Kohlenhydratrezeptors. Das  $\pi$ -System sollte so ausgedehnt sein, dass sich eine entsprechend große Tasche zur Erkennung von Monosacchariden ausbildet und die Konjugation erhalten bleibt. Dies ist gegeben, wenn die 3- und 5-Position mit einer Knoevenagelreaktion erweitert werden. Würden die Arme des Rezeptors direkt über Kreuzkupplungen mit dem BODIPY-Grundgerüst in 3- und 5-Position verbunden, wäre die Bindungstasche zu eng für ein Monosaccharid. Durch den Aufbau des konjugierten Systems über eine *trans*-Doppelbindung wird die Tasche geweitet. Dieses System wird nun über einen Spacer mit dem BINOL als Erkennungseinheit verknüpft. Aus der Diplomarbeit von *Ingenfeld* ist bekannt, dass es schwierig bzw. nicht möglich ist, einen Ethinylspacer direkt zwischen Doppelbindung und Erkennungseinheit einzuführen. Außerdem wäre eine etwas größere Tasche, die durch einen Phenyl-ethinyl-Spacer aufgespannt wird, von Vorteil. Nach eingehenden Berechnungen von verschiedenen Strukturen mit *Spartan* (PM3 minimiert) wurde die folgende Rezeptorstruktur als Syntheseziel ausgewählt.



**Abb. 4. 9** Gezeichnete, mit *Spartan* PM3 minimierte und schematisch dargestellte Struktur eines potentiellen Fluoreszenz-Rezeptors.

### 4.1.1 Retrosynthetische Betrachtung

Dieser fluorophore Rezeptor ist wiederum aus den drei Bausteinen Rückgrat, Spacer und Erkennungseinheit aufgebaut. Dabei dient das BODIPY als Rückgratmolekül. Das BODIPY wird durch eine Knoevenagel-Kondensation in 3- und 5-Position mit einem Phenylbenzaldehyd-Derivat erweitert. Das BINOL als Erkennungseinheit wird über einen Ethinylspacer mit dem Grundgerüst verbunden. Wird das Zielmolekül retrosynthetisch zerlegt, bietet es sich an, den Ethinyl-Spacer direkt mit der Erkennungseinheit zu verbinden und in einer Cacchi-Kupplung die Rezeptorstruktur aufzubauen (Abb. 4. 10).



Um für diesen Rezeptor eine entsprechende Taschengröße zu erhalten, kann das bereits bekannte, in 3-Position substituierte, BINOL nicht verwendet werden. Die Hydroxygruppen zeigen zu weit ins Innere der Tasche und die Tasche ist zu klein, um ein Kohlenhydrat aufzunehmen, wie Berechnungen mit *Spartan* (PM3 minimiert) zeigen. Daher muss auf ein ungewöhnlich substituiertes BINOL zurückgegriffen werden. Dieses BINOL ist in 4-Position funktionalisiert, was ein schwer zugängliches Substitutionsmuster ist. In der Literatur gibt es nicht viele Beispiele zur Verwendung eines solchen BINOLs. Normalerweise werden BINOLe aus dem 2-Naphthol als Ausgangsverbindung hergestellt. Anschließend kann das Molekül z.B. an 3- oder an 6-Position durch Wasserstoff-Lithium-Austausch und Zugabe eines Elektrophils funktionalisiert werden. Leider ist es nicht möglich, das BINOL an sich direkt in der 4-Position zu funktionalisieren, weshalb nur ein Umweg zu diesem Baustein führt. Diese Synthesesequenz ist in Abb. 4. 11 gezeigt. Das 2-Naphthylamin als Ausgangsstoff wird zunächst zweifach bromiert. Über eine Oxadiazolzwischenstufe wird das 2-Brom-Naphthol erhalten. Dieses kann dann zum BINOL gekuppelt werden, welches MOM-geschützt und dann in einer einfachen Sonogashira-Reaktion mit dem Ethinylspacer gekuppelt wird. Die TMS-Schutzgruppe wird abgespalten und schließlich das Brom durch Reaktion mit *n*-BuLi und Wasser entfernt.

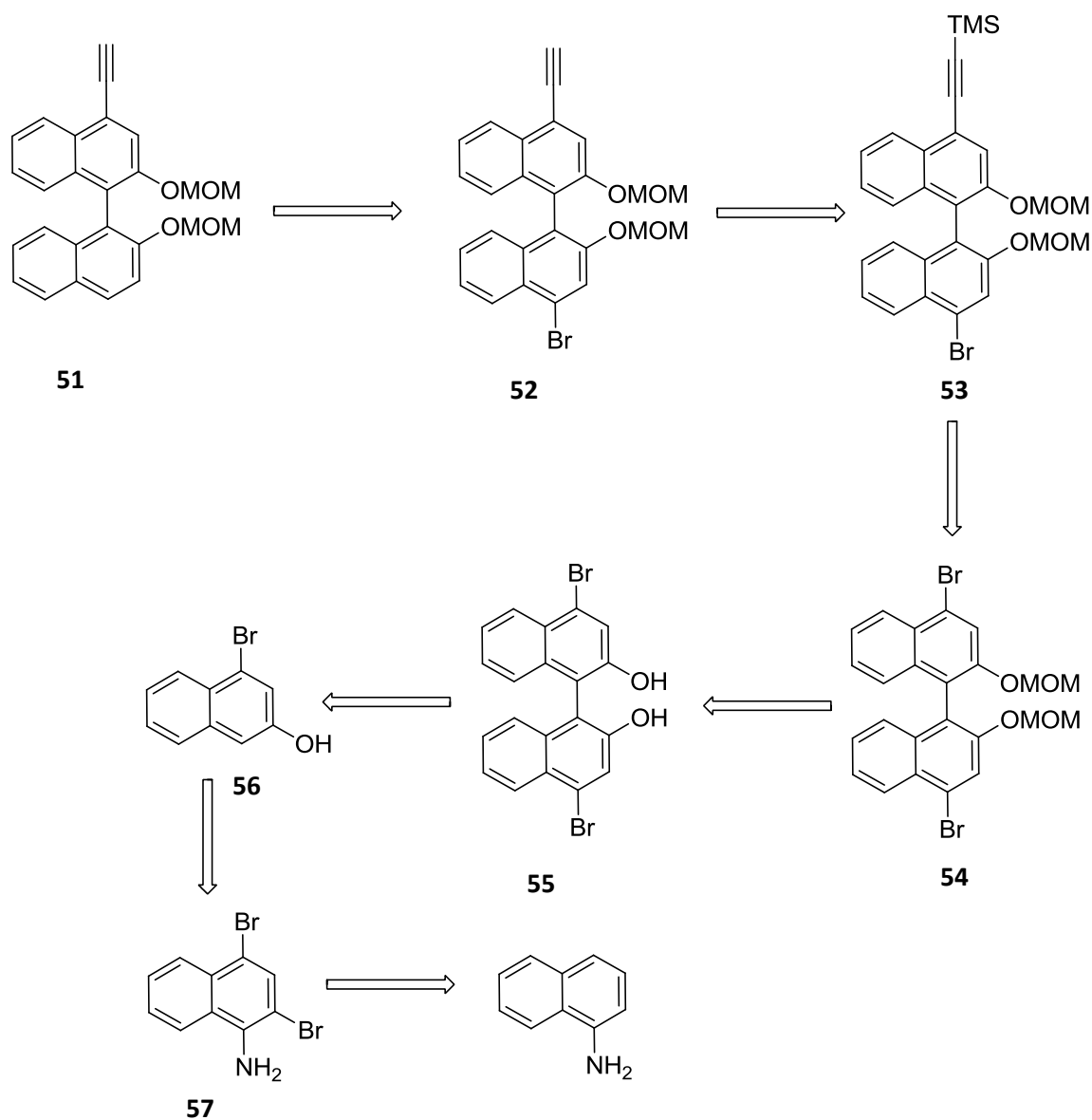
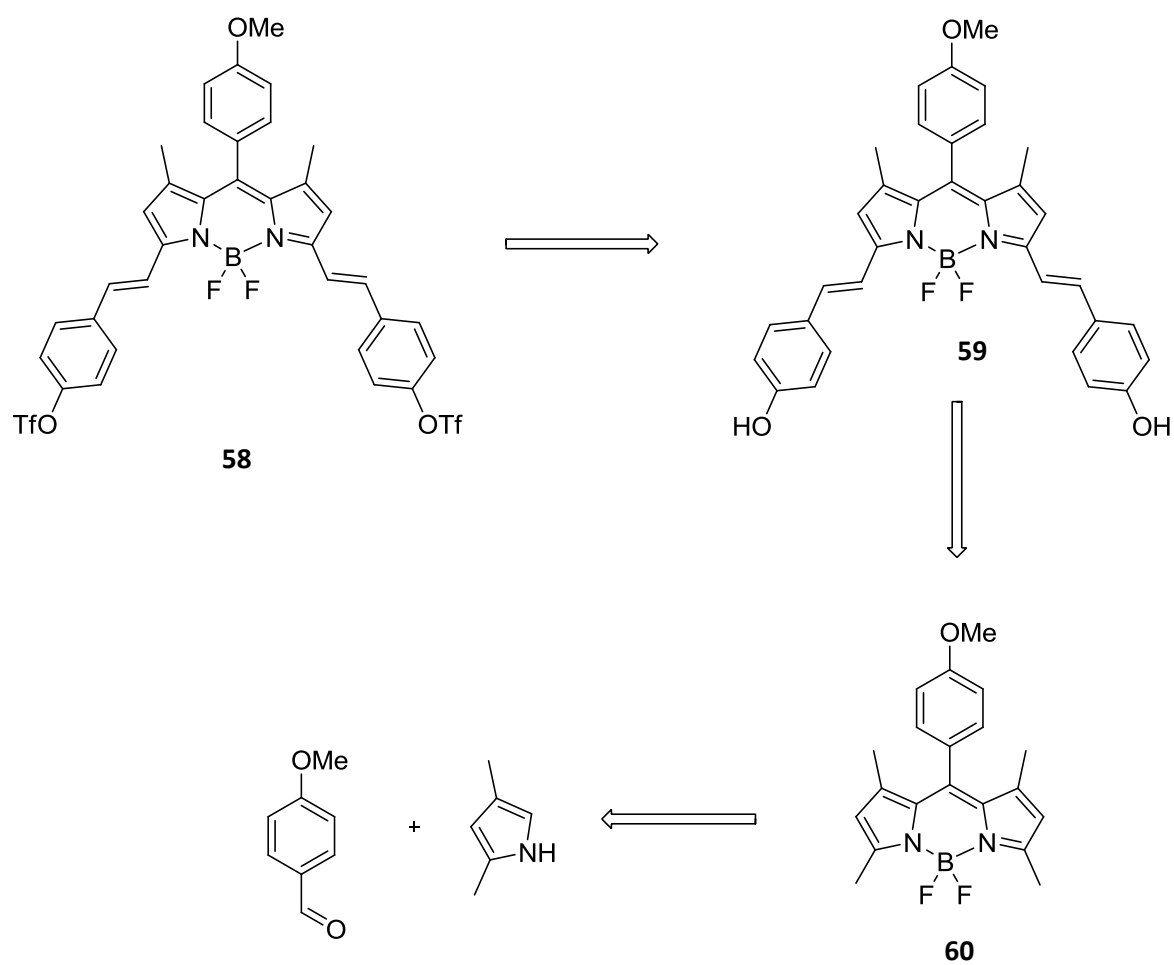


Abb. 4. 11 Retrosynthese des 4-Ethynyl-BINOL.

Der BODIPY Grundbaustein wird in einer Eintopfreaktion direkt aus dem entsprechenden Aldehyd und dem 2,4-Dimethylpyrrol aufgebaut. Das  $\pi$ -Elektronensystem wird in einer Knoevenagelreaktion mit 4-Hydroxybenzaldehyd verlängert. Die Hydroxyfunktion kann zum Triflat umgesetzt werden. Das Triflat dient in der Cacchi-Kupplung als letztem Schritt zum Aufbau des Rezeptors als Abgangsgruppe.

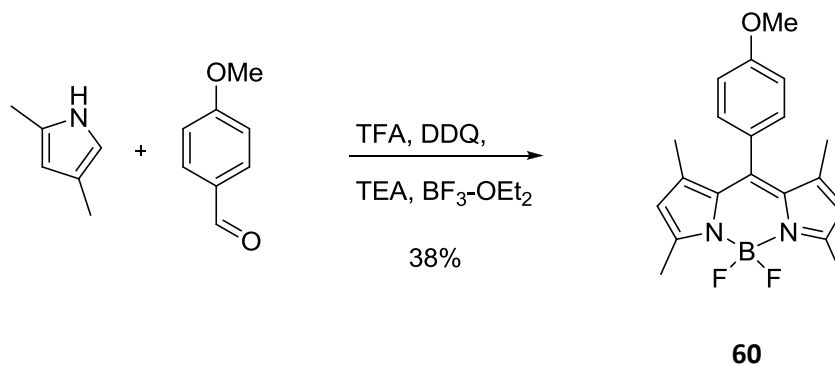




**Abb. 4. 12** Retrosynthese des BODIPY-Bausteins.

### 4.1.2 Synthese des BODIPYs

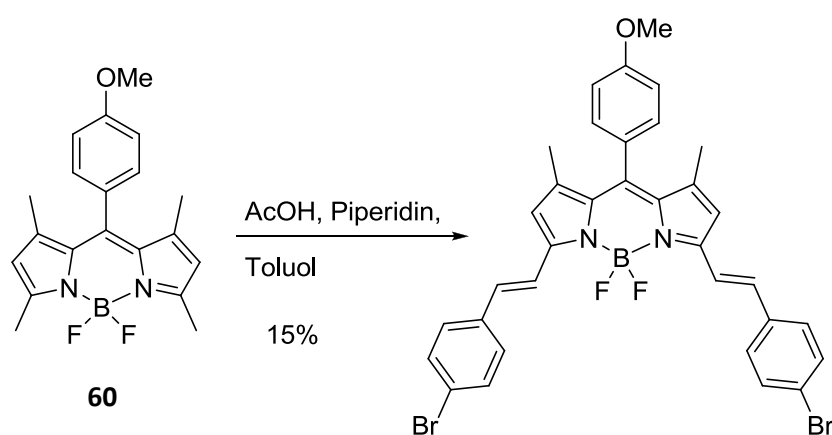
Wie oben bereits beschrieben ist es möglich, das BODIPY mit verschiedenen Substitutionsmustern direkt herzustellen. In diesem Fall wurde das 2,4-Dimethylpyrrol verwendet. Dieses kann mit verschiedenen Aldehyden verbunden werden. Meistens sind dies Benzaldehyde, die mit einer elektronenziehenden Gruppe in *para*-Stellung substituiert sind wie z.B. Halogene, die die Kondensationsreaktion begünstigen. In dieser Arbeit würde ein Halogen in dieser Position aber Schwierigkeiten bei einer späteren Kreuzkupplung verursachen. Es kann auch das Benzaldehyd an sich verwendet werden, was eine Auswertung der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren erschwert. Daher wurde ein *para*-substituierter Aldehyd mit einer Methoxygruppe gewählt. Dieser begünstigt die Pyrrolkondensation zwar nicht, es ist aber aus der Literatur bekannt, dass die Ausbeuten mit dieser Verbindung nur unwesentlich schlechter sind als mit halogenierten Benzaldehyden. Die Reaktion zum Aufbau des BODIPY-Grundgerüsts wird in einer Eintopf-Reaktion durchgeführt und liefert Ausbeuten von bis zu 40%.<sup>[84]</sup>



**Abb. 4. 13** Pyrrolkondensation mit 4-Methoxybenzaldehyd.<sup>[84]</sup>

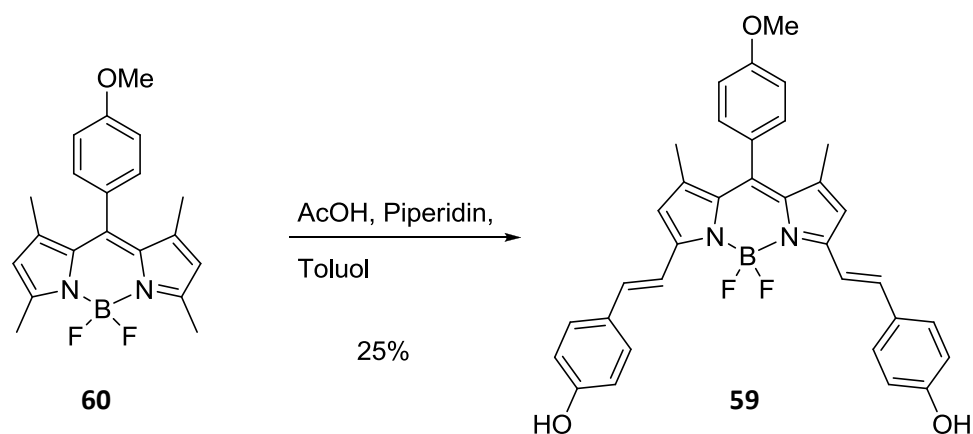
Zur Verlängerung des  $\pi$ -Elektronensystems und zum gleichzeitigen Aufbau der Bindungstasche wird eine doppelte Knoevenagel-Reaktion verwendet. Die Methyl-Gruppen in 3- und 5-Position sind so CH-acide, dass sie mit Piperidin deprotoniert werden können. Das BODIPY kann mit verschiedenen Benzaldehyden eine Knoevenagelkondensation eingehen. In diesem Fall fördern elektronenreiche Benzaldehyde die Reaktion. Da unser System im weiteren Verlauf mit dem Ethinylspacer in einer Kreuzkupplung erweitert werden

soll, bietet sich ein Halogen oder eine andere gute Abgangsgruppe als funktionelle Gruppe am Benzaldehyd an. Eine direkte Reaktion mit dem Trimethylsilylethynylbenzaldehyd funktioniert nicht, wie *Ingenfeld* in seiner Diplomarbeit zeigen konnte.<sup>[85]</sup> Die Knoevenagel-Reaktionen verlaufen im Allgemeinen mit eher schlechten Ausbeuten von 20 -25%. Die Reaktion mit 4-Brombenzaldehyd konnte sowohl unter normalen Bedingungen mit Piperidin, Essigsäure und Refluxieren in Toluol am Wasserabscheider<sup>[86]</sup>, als auch in der Mikrowelle<sup>[83]</sup> erfolgreich durchgeführt werden. Die Trennung des Produktgemisches erwies sich als nicht besonders einfach und die Ausbeuten von 15% waren nicht zufriedenstellend. Um die Farbvielfalt der BODIPY-Verbindungen zu zeigen, wurde folgendes Foto von der säulenchromatographischen Trennung aufgenommen, wobei die Farben den Substanzen zugeordnet werden können (gelb-**60**, pink-einfach umgesetztes Produkt, blau-**61**):



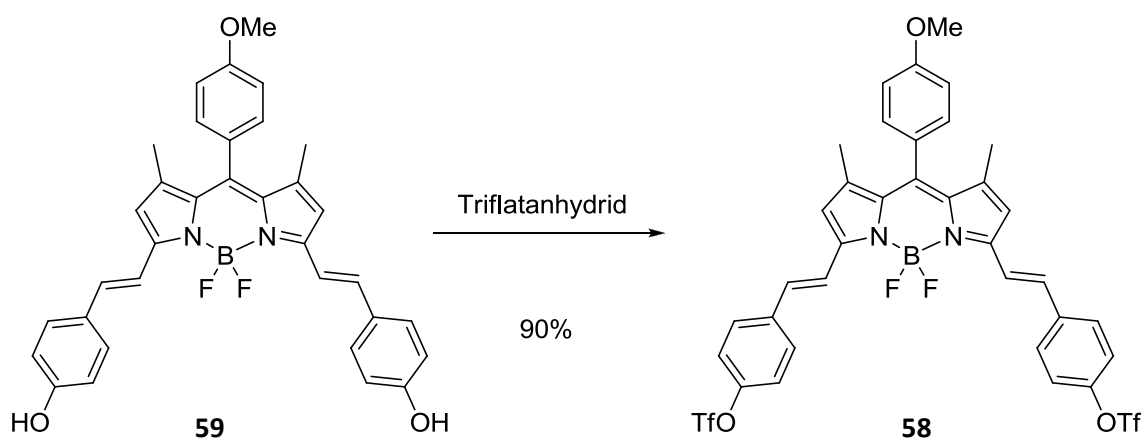
**Abb. 4. 14** Knoevenagelkondensation mit 4-Brombenzaldehyd.

Ein alternativer Weg führt über die Reaktion von dem BODIPY mit 4-Hydroxybenzaldehyd, welches elektronenreich genug sein sollte, um diese Reaktion zu verbessern.<sup>[86]</sup> Die Alkoholfunktion kann in einem zusätzlichen Syntheseschritt in das Triflat überführt werden, das in einer Sonogashira-Reaktion ebenfalls als Abgangsgruppe dienen kann und von der Reaktivität ungefähr im Bereich des Brom-Derivats eingestuft werden kann. Die säulenchromatographische Trennung des einfach und des doppelt umgesetzten Produkts **59** der Knoevenagel-Reaktion sowie des Eduktes erwies sich bei dieser Reaktion als einfacher.



**Abb. 4. 15** Knoevenagelkondensation mit 4-Hydroxybenzaldehyd.

Die anschließende Umsetzung des Alkohols mit Triflatanhydrid konnte problemlos mit einer Ausbeute von 90% durchgeführt werden. Auch in diesem Fall konnte das Produkt durch Säulenchromatographie rein erhalten werden.



**Abb. 4. 16** Reaktion des Alkohols zum Triflat.

### 4.1.3 Synthese des an 4-Position substituierten BINOLs

Zu dem hier verwendeten, in 4-Position substituierten, BINOL gibt es nicht viele Vorarbeiten in der Literatur. Da es keine Möglichkeit gibt, einen Substituenten direkt in 4-Position einzuführen, muss das BINOL schon beim Aufbau der Grundstruktur die entsprechende Funktionalität aufweisen. Aus der Literatur ist bekannt, dass das 1-Naphthylamin an 2- und 4-Position doppelt bromiert werden kann.<sup>[87]</sup>

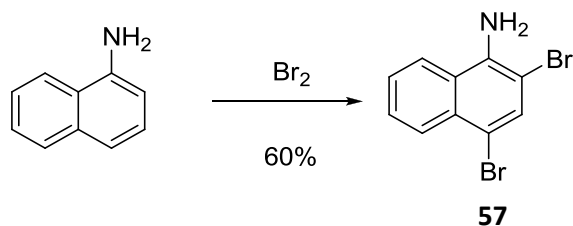


Abb. 4. 17 Dopplete Bromierung des Naphthylamins.<sup>[87]</sup>

Darauf erfolgt eine Reaktion mit Natriumnitrit, wobei ein Oxadiazolring als isolierbare Zwischenstufe gebildet wird. Dieser Fünfring wird dann unter Stickstoff-Abspaltung und Hydridübertragung zum 4-Brom-2-naphthol reduziert. Die Reaktion verläuft laut Literatur mit einer Ausbeute von 72% über beide Stufen, die trotz mehrfacher Reaktionsführung nicht erreicht werden konnte.

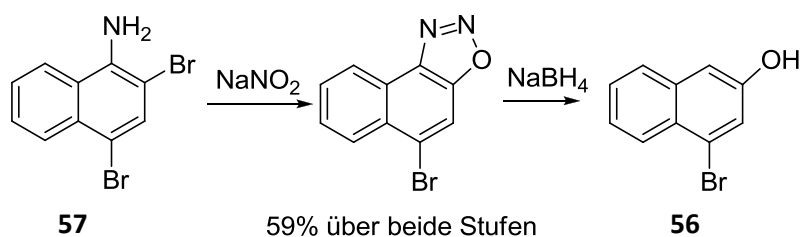
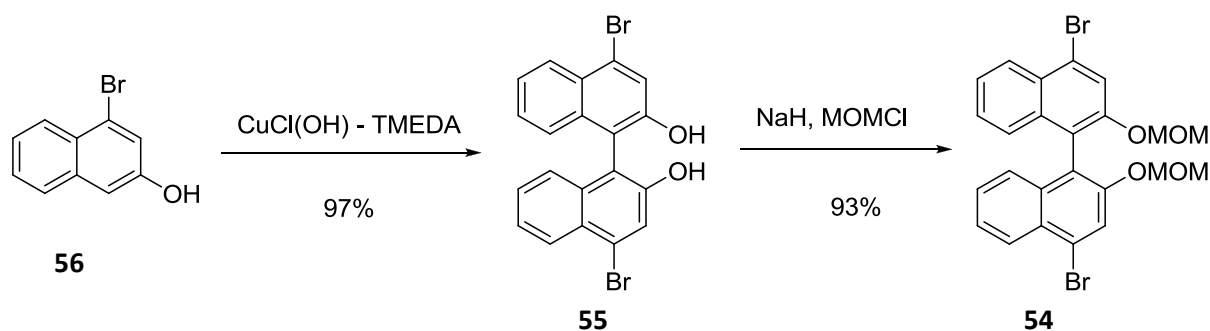


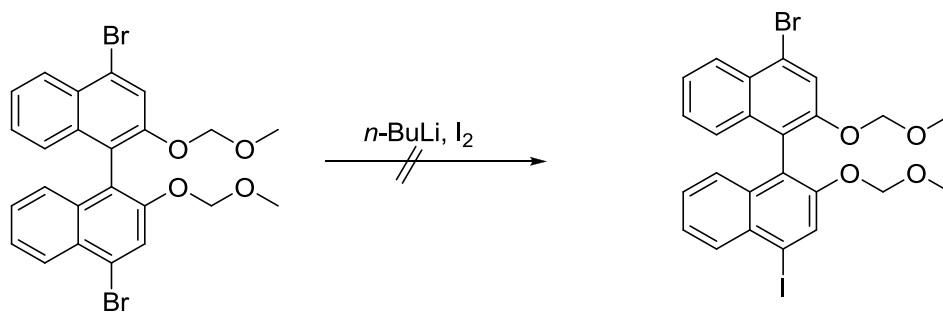
Abb. 4. 18 Bildung des Oxadiazols mit anschließender Hydrierung.<sup>[87]</sup>

Dieses Naphthol-Derivat kann mit dem  $\text{CuCl}(\text{OH})$ -TMEDA Komplex in einer Einelektronenübertragung zum Radikal reduziert werden. Zwei Radikale rekombinieren zum 4,4'-Dibrom-BINOL.<sup>[88]</sup> Somit ist der Grundstein für das gewünschte BINOL-Derivat gelegt. Um die Hydroxyfunktionen für weitere Reaktionen zu schützen, wurden MOM-Gruppen eingeführt (Abb. 4. 19).

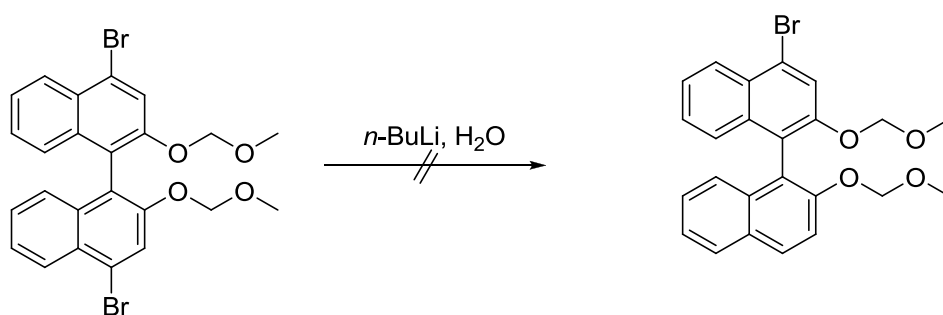


**Abb. 4. 19** Kupplung der Naphthole zum BINOL<sup>[88]</sup> und MOM-Schützung der Alkoholfunktionen.

Dieses Molekül soll nun in einer Sonogashira-Kupplung mit dem Spacer verbunden werden. An sich ist diese Reaktion auch literaturbekannt, jedoch nur als doppelte Umsetzung.<sup>[88]</sup> Um das Molekül aber später mit dem BODIPY verbinden zu können, wird ein einfach funktionalisiertes BINOL benötigt, um ein Produktgemisch oder sogar eine Polymerisation zu vermeiden. Eine Möglichkeit ist der Austausch von einem Brom gegen Iod, was einen gewissen Reaktivitätsunterschied in einer Kreuzkupplung mit sich bringen würde. Leider konnte das einfach iodierte Produkt nicht erhalten werden (Abb. 4. 20). Sowohl die  $^1\text{H-NMR}$ -Auswertung als auch die Massenspektren zeigten nur Edukt und doppelt iodiertes Produkt. Auch eine Verminderung von 1.2 Äquivalenten  $n\text{-BuLi}$  auf 0.8 Äquivalente führte zu keinerlei einfach umgesetztem Produkt. Ein alternativer Versuch, um eine Einfachfunktionalisierung zu erreichen, ist die Reaktion mit  $n\text{-BuLi}$  und Quenchen mit Wasser (Abb. 4. 21). Dabei sollte ein Brom durch Wasserstoff ersetzt werden. Aber auch bei dieser Reaktion wurde nur das doppelt bromierte oder das defunktionalisierte BINOL hergestellt. Eine einfache Substitution scheint aufgrund des ungewöhnlichen Substitutionsmusters und der entsprechenden elektronischen Eigenschaften schwieriger als gedacht zu sein.

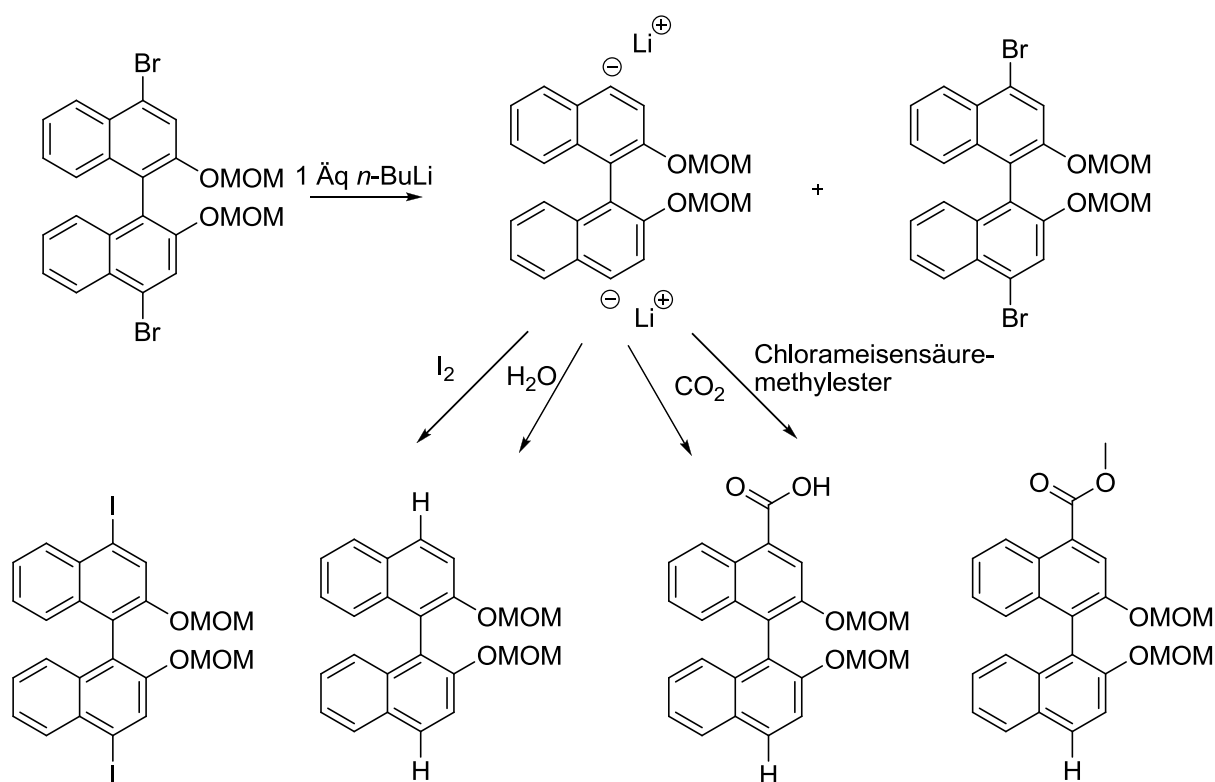


**Abb. 4. 20** Eine einfache Iodierung des Dibrom-BINOLS ist nicht möglich.



**Abb. 4. 21** Versuch der einfachen Defunktionalisierung.

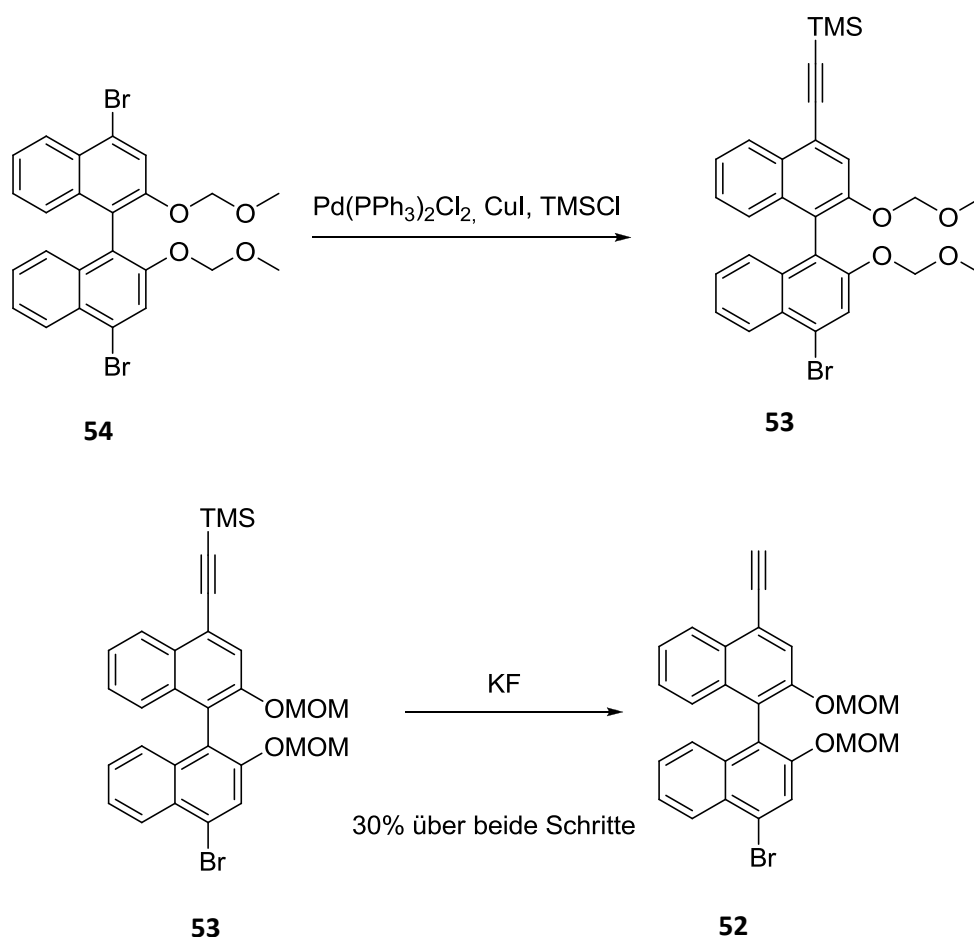
In unserer Arbeitsgruppe wurden zur gleichen Zeit Versuche unternommen, dieses 4,4'-Dibrom-BINOL doppelt mit einer Säure- oder einer Esterfunktion zu versehen.<sup>[89]</sup> Auch hier wurde das Edukt mit *n*-BuLi versetzt und anschließend z.B. mit Kohlenstoffdioxid oder Chlorameisensäuremethylester umgesetzt. Neben dem gewünschten doppelt umgesetzten Produkt wurde auch immer einfach umgesetztes erhalten, welches allerdings kein Brom sondern Wasserstoff in 4'-Position trägt. Dieses Ergebnis zeigt, dass der Schritt der Lithiierung anscheinend immer doppelt abläuft. Wird dann ein Substituent mit +M-Effekt wie Iod hinzugefügt, ist die Zweitsubstitution bevorzugt. Wird allerdings eine Säure oder ein Ester hinzugegeben, also ein –M-Substituent, wird auch das einfach umgesetzte Produkt erhalten. Da das zweite Brom bereits durch ein Lithium ersetzt wurde, kommt es nach Quenchen der Reaktion mit Wasser zu einer Protonenübertragung. In Abb. 4. 22 sind die in unserem Arbeitskreis durchgeführten Versuche zur Funktionalisierung des BINOLs aufgeführt.



**Abb. 4. 22** Verschiedene Versuche zur Funktionalisierung des 4,4'-Dibrom-BINOLs.

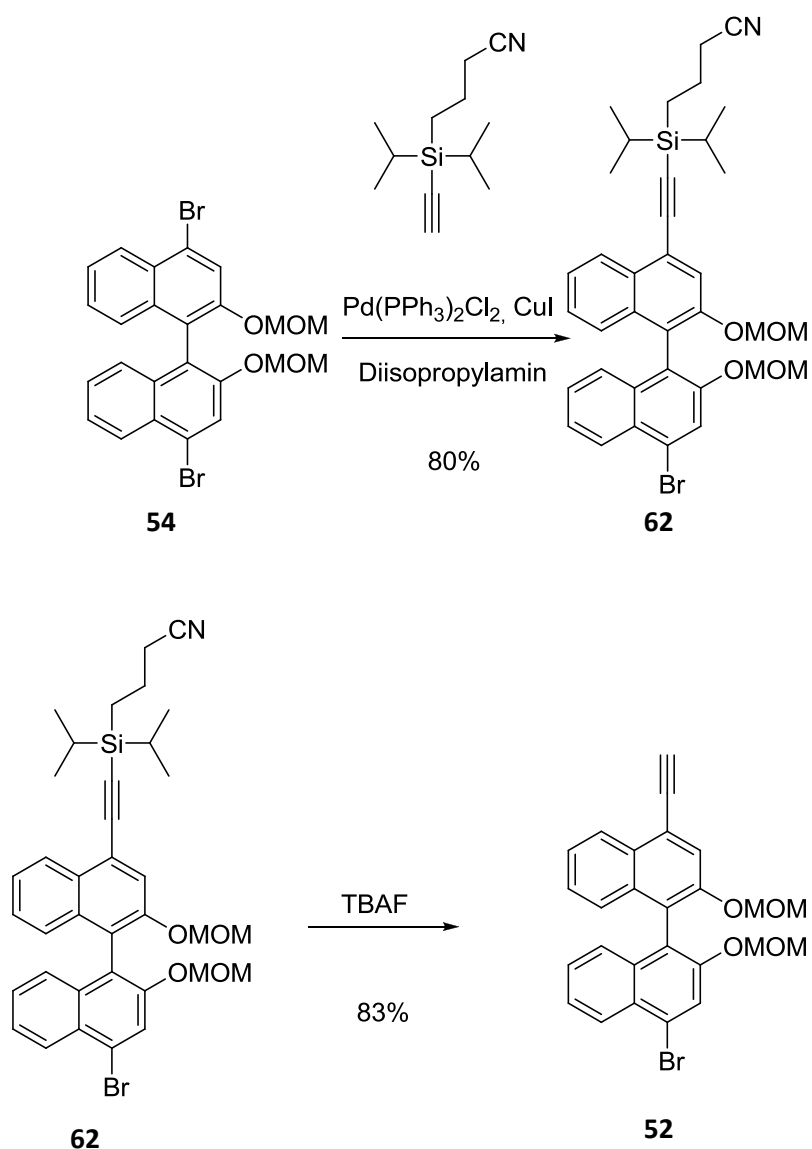
Eine weitere Möglichkeit, um das 4-Ethynyl-BINOL zu erhalten, könnte eine einfache Formylierung und eine darauf folgende Reaktion mit dem Bestmann-Ohira-Reagenz zum freien Alkin sein. Diese Reaktion wurde nicht durchgeführt, da eine andere Alternative gefunden wurde. Die doppelte Sonogashira-Reaktion vom Dibrom-BINOL mit TMS-Acetylen ist bereits aus der Literatur bekannt. In dem Artikel wurde auch beschrieben, dass neben dem doppelten auch das einfache Produkt entsteht.<sup>[88]</sup> Daher wurde eine Sonogashira-Reaktion mit einem Äquivalent Trimethylsilylacetylen durchgeführt. Das Roh-NMR-Spektrum zeigt bereits, dass sowohl Edukt, als auch einfach und doppelt umgesetztes Produkt vorhanden sind. Leider konnten diese Produkte säulenchromatographisch nicht voneinander getrennt werden, da der Polaritätsunterschied zwischen Ethynyl-TMS und Brom nicht ausreichend groß ist. Das Rohprodukt wurde mit Kaliumfluorid entschützt und das freie Ethynyl-Derivat kann nun mittels Säulenchromatographie gereinigt werden. Allerdings beträgt die Ausbeute maximal 30% (Abb. 4. 23).





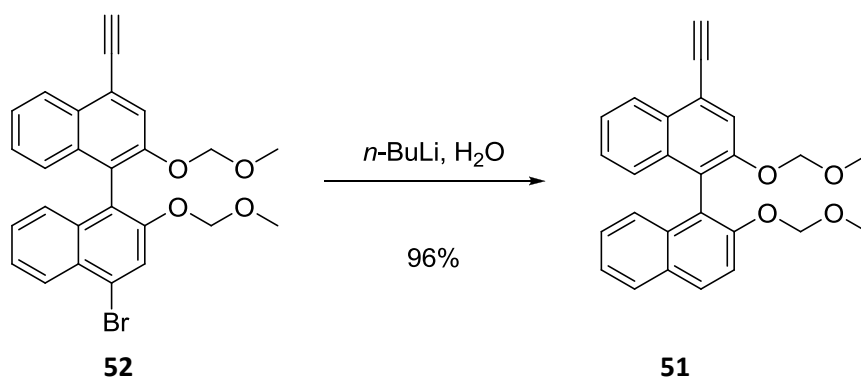
**Abb. 4. 23** 1. Sonogashira-Reaktion, 2. TMS-Entschützung.

Da diese Ausbeute nicht zufriedenstellend ist, wurde die Reaktion mit einer anderen Ethinyl-Verbindung durchgeführt. Aus der Arbeitsgruppe Höger ist eine Schutzgruppe bekannt, die größere Polaritätsunterschiede für das einfach und zweifach umgesetzte Produkt liefert, die CpDIPS-Gruppe (Cyanopropyldiisopropylsilyl).<sup>[90]</sup> Die Reaktion mit genau einem Äquivalent dieses Reagenzes lieferte wieder Edukt, einfach und doppelt umgesetztes Produkt, allerdings nur sehr wenig von dem doppelten, wodurch eine Ausbeute von über 80% erreicht wurde. Ein großer Vorteil ist die säulenchromatographische Trennbarkeit der Moleküle. Die Schutzgruppe kann mit Tetrabutylammoniumfluorid (auch selektiv durch Zusatz von Wasser) entfernt werden. Die Entschützung verlief allerdings nicht so gut wie erwartet und musste säulenchromatographisch aufgereinigt werden (siehe Abb. 4. 24).



**Abb. 4. 24** 1. Sonogashira-Reaktion mit dem CPDIPSA, 2. Entschützung mit TBAF.

Durch die Sonogashira-Reaktionen mit den beiden je unterschiedlichen Silyl-Acetylen-Ragenzien kann das 4-Brom-4'-ethinyl-BINOL hergestellt werden. In einem letzten Schritt soll das Brom durch Wasserstoff ersetzt werden, um eine mehrfache Reaktion mit dem BODIPY oder eine Polymerisation des BINOLs zu vermeiden. Dazu wurde die Verbindung lithiiert und mit Wasser gequenchet. Es wurden 4 Äquivalente *n*-BuLi eingesetzt, um die Reaktion trotz der denkbaren Deprotonierung am freien Acetylen durchzuführen. Die Reaktion verläuft quantitativ.

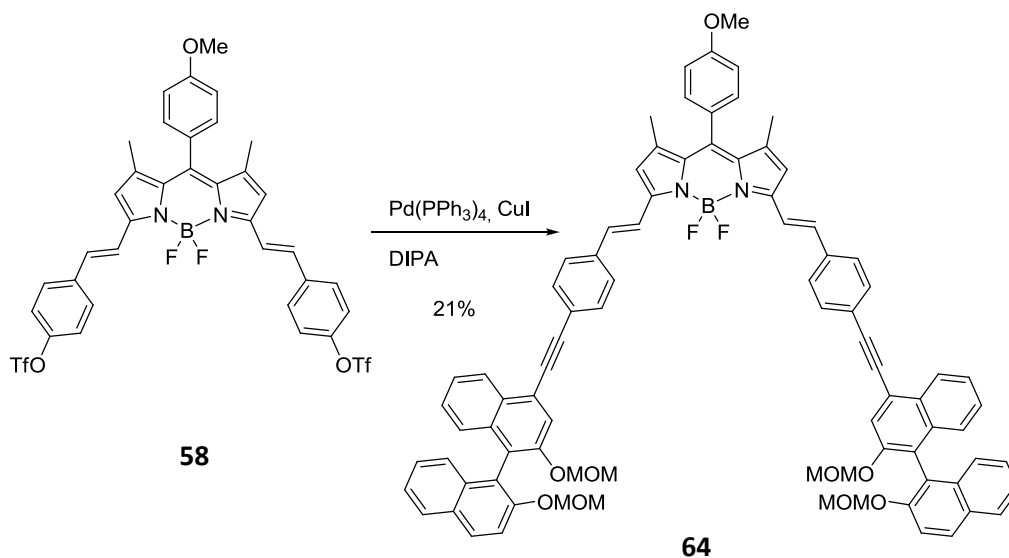


**Abb. 4. 25** Defunktionalisierung des Broms mit BuLi und Wasser.

#### 4.1.4 Synthese des BODIPY-Rezeptors

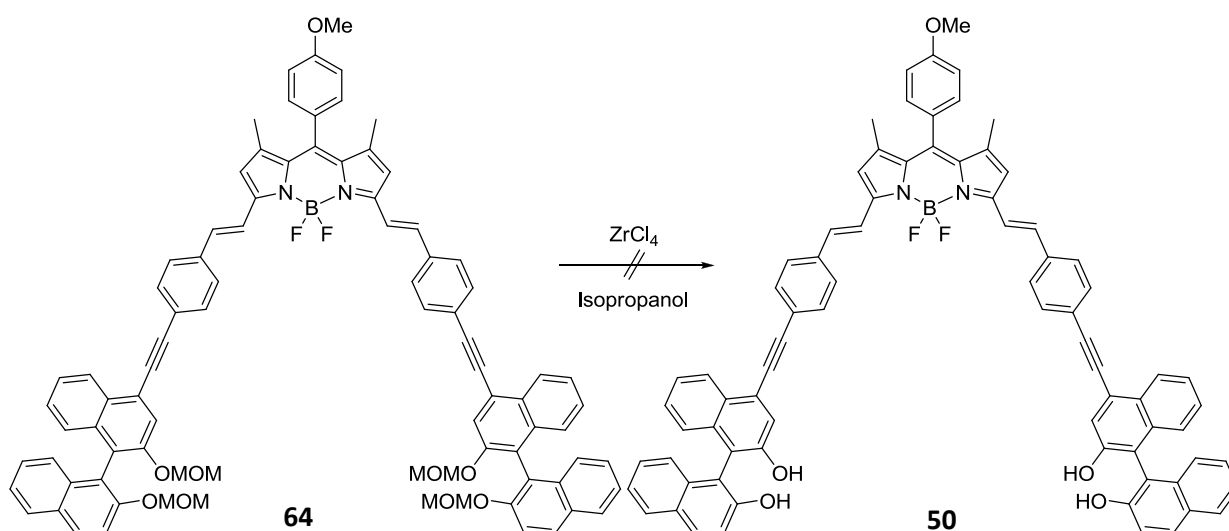
In einer Sonogashira bzw. Cacchi-Kupplung wird das 4-Ethynyl-BINOL mit dem Triflat-BODIPY-Derivat oder dem Brom-BODIPY-Derivat verknüpft. Durch diese Verbindung bleibt das komplette  $\pi$ -System konjugiert. Die Reaktion wurde mit verschiedenen Katalysatorsystemen durchgeführt. Zunächst wurde der  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ -Katalysator mit CuI, Triethylamin und THF bei Raumtemperatur verwendet. Bei dieser Reaktion konnte das Produkt zwar massenspektrometrisch nachgewiesen werden, die Ausbeute war aber zu gering, um das Produkt zu isolieren. Es konnte relativ viel Homokupplungsprodukt des BINOLs nachgewiesen werden. Daraufhin wurde die Reaktion mit  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , dppf, CuI, THF und Piperidin bei 45°C wiederholt. Aber auch hier war der Umsatz zu dem gewünschten Produkt zu gering. In der Literatur ist eine Sonogashira-Reaktion für eine ähnliche BODIPY-Verbindung bekannt. In dieser Vorschrift wird der  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -Katalysator verwendet. Die Reaktion verläuft mit einer Ausbeute von 89%.<sup>[91]</sup>

Dieselben Bedingungen wurden auf die Rezeptorsynthese übertragen und der MOM-geschützte Rezeptor konnte mit einer Ausbeute von 21% rein erhalten werden. Die Synthese verläuft mit einer geringen Ausbeute, da das 4-Ethynyl-BINOL zur Homokupplung neigt. Es entsteht auch einfach umgesetztes BODIPY, welches in einer weiteren Sonogashira-Reaktion zum Produkt weiter umgesetzt werden kann.



**Abb. 4. 26** Synthese des MOM-geschützten BODIPY-Rezeptors.

Eigentlich sollte die nun folgende MOM-Entschützung des BODIPY-Rezeptors keine große Hürde mehr darstellen. Allerdings wurde die Stabilität der Verbindung überschätzt. Zunächst wurde der Rezeptor mit Zirkoniumchlorid in Isopropanol umgesetzt, da diese Variante der MOM-Entschützung in unserem Arbeitskreis mehrfach durchgeführt wurde.



**Abb. 4. 27** MOM-Entschützung des BODIPY-Rezeptors

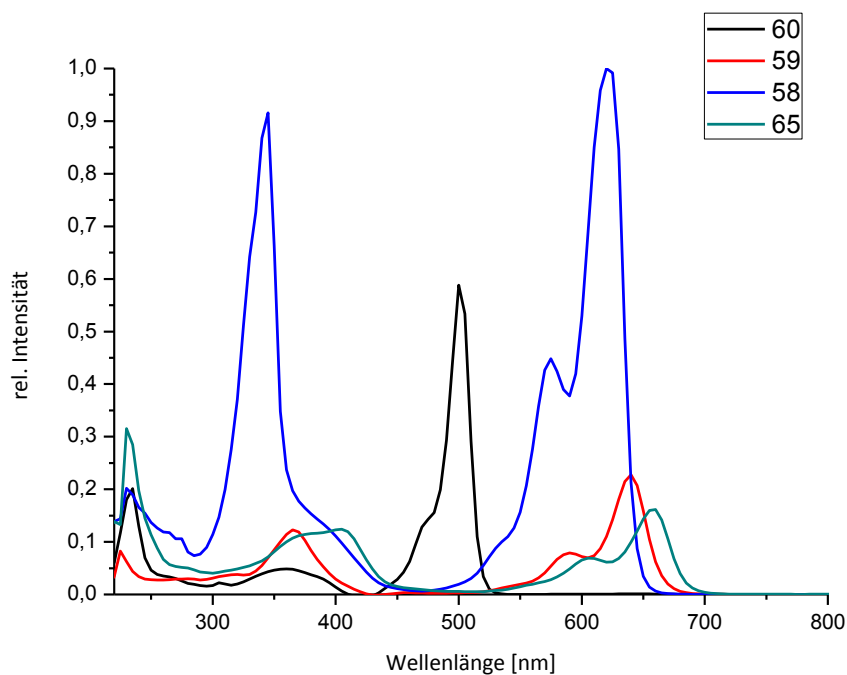
Zunächst schien die Entschützung erfolgreich verlaufen zu sein, da die charakteristischen MOM-Gruppen Signale im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum nicht mehr zu sehen waren. Die Analytik des Produkts mit Hilfe von ESI-Massenspektrometrie zeigt allerdings ein Signal, was dem Rezeptor ohne  $\text{BF}_2$ -Gruppe zugeordnet werden kann. Die BODIPY-Struktur scheint also zu instabil zu sein. Ein weiterer Versuch der Entschützung unter den Standardbedingungen (konzentrierte Salzsäure in Methanol/THF) führte ebenfalls nicht zu dem reinen erwarteten Produkt. Die Entschützung der Hydroxygruppen erweist sich also als problematisch. Im Folgenden werden die bereits hergestellten Rezeptor-Vorläufer mittels optischer Methoden untersucht.



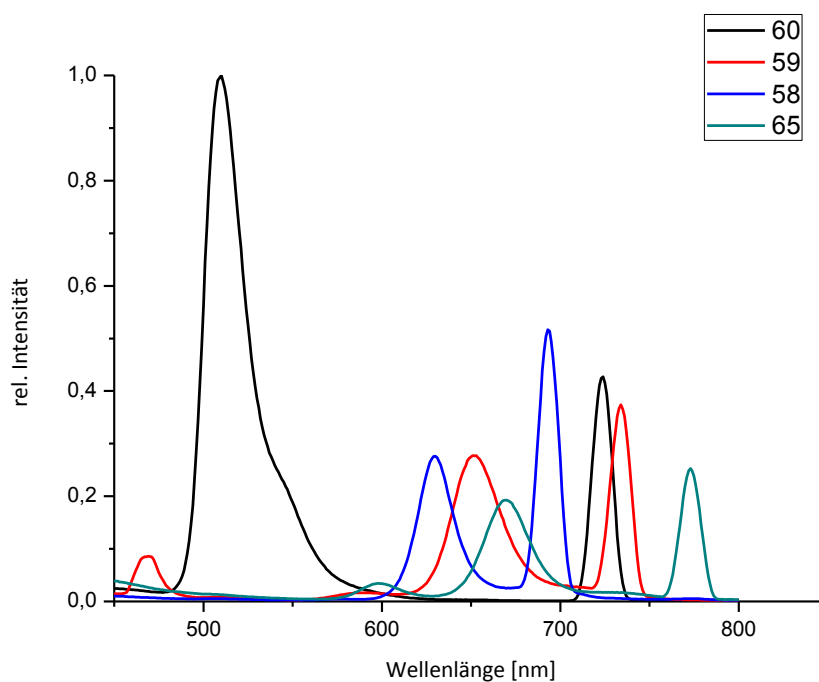
**Abb. 4. 28** Fotos des BODIPYs **60**, Hydroxy-BODIPYs **59**, Triflat-BODIPYs **58** und des MOM-geschützten Rezeptors **64** (von links nach rechts; links: Foto im Sonnenlicht, rechts: Foto im UV-Licht ( $c = 10^{-6}$  M)).

In Abb. 4. 28 sind Aufnahmen von Dichlormethanolösungen der Verbindungen **60**, **59**, **58** und **64**, gelöst in Dichlormethan ( $c = 10^{-6}$  M), gezeigt. Im linken Bild sind die entsprechenden Farben der Lösungen und im rechten Bild die Fluoreszenz bei Bestrahlung mit UV-Licht zu sehen. Diese Fotos verdeutlichen die Farbvielfalt und die starke Fluoreszenz der Proben. Die Fluoreszenzspektren (Abb. 4. 30) wurden jeweils mit der Anregungswellenlänge des ersten Maximums des Absorptionsspektrums aufgenommen. Die Absorptionsspektren zeigen jeweils zwei Maxima. Das zweite Maximum des BODIPYs **60** ist bei einer Wellenlänge von 500 nm zu sehen. Durch die Verlängerung des  $\pi$ -Systems im Zuge der Knoevenagel-Reaktion werden die Maxima deutlich rot-verschoben. Auch in den Fluoreszenzspektren ist eine starke Verschiebung zu höheren Wellenlängen zu sehen. Die Signale von **64** sind am

weitesten verschoben, da sie auch das längste  $\pi$ -System haben. Im Absorptionsspektrum liegt das Maximum bei 660 nm und im Fluoreszenzspektrum bei 780 nm.



**Abb. 4. 29** UV/Vis-Spektren der Vorstufen des BODIPY-Rezeptors,  $5 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ .



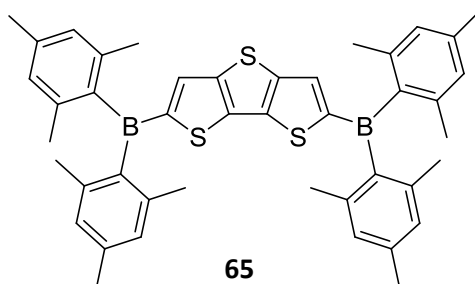
**Abb. 4. 30** Fluoreszenz-Spektren der Vorstufen des BODIPY-Rezeptors,  $5 \cdot 10^{-10} \text{ M}$ .

Bis auf die noch fehlende MOM-Entschützung konnte der BODIPY-Rezeptor erfolgreich hergestellt werden. Leider ist bis dato nicht klar, warum sich die Spaltung der Acetalschutzgruppe so schwierig gestaltet. In zukünftigen Arbeiten müssen daher noch geeignete Bedingungen für das Abspalten der Schutzgruppen etabliert werden, um diese Verbindung als Rezeptor für die Erkennung von Kohlenhydraten untersuchen zu können. Die Absorptions- sowie Emissionseigenschaften der BODIPY-Verbindungen deuten aber bereits an, welches Potential als optische Chemosensoren in ihnen stecken könnte. Alle hergestellten Zwischenstufen haben eine starke Fluoreszenz, deren Maxima sich durch die Veränderungen der  $\pi$ -Systeme der Moleküle verschieben. Dies ist eine gute Voraussetzung für eine mögliche Detektion eines Kohlenhydraterkennungsprozesses über optische Methoden, sofern sich die Wirt-Gast-Wechselwirkungen auf die reaktive Orientierung der chromophoren Gruppen des Rezeptors auswirken.

## 4.2 Thiophene

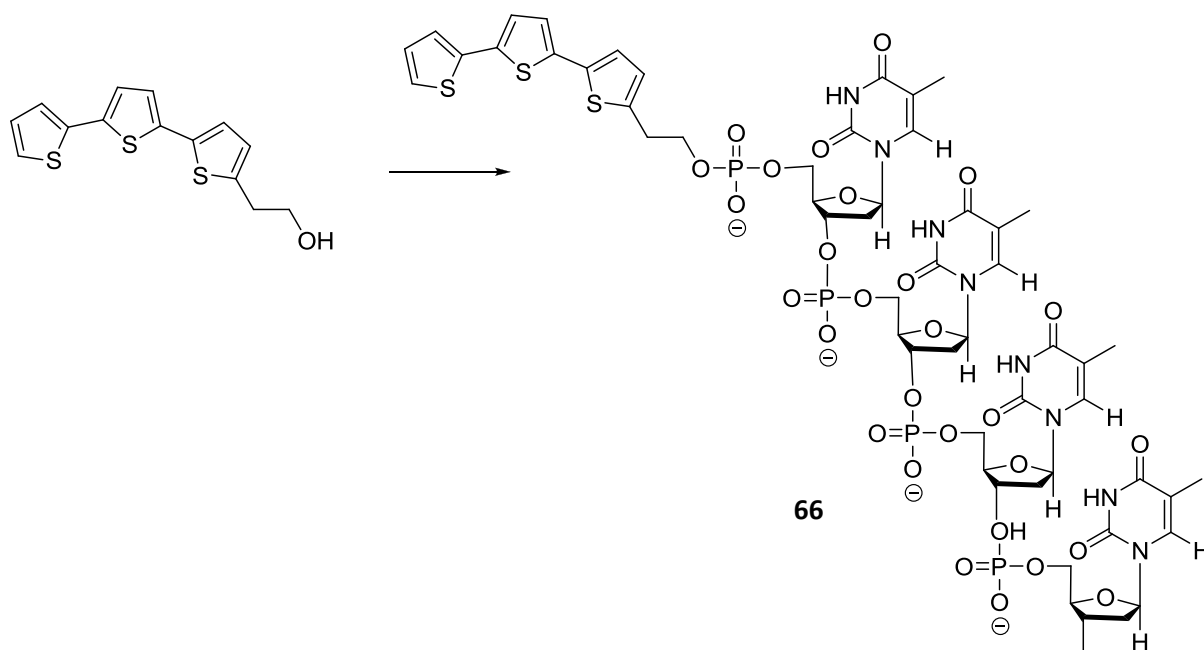
Das Thiophen an sich gehört zu den am intensivsten untersuchten Heterozyklen. Thiophen ist einfach zu handhaben, stabil und kann auf viele verschiedene Arten substituiert und verknüpft werden.<sup>[92]</sup> Eine seit den 50er Jahren bekannte Verbindungsklasse ist die der Oligo- oder Polythiophene. Die Polythiophene können durch Elektropolymerisation, metallkatalysierte Kupplungsreaktionen oder chemische oxidative Polymerisation hergestellt werden.<sup>[93]</sup> Besonders im Bereich der Materialwissenschaften wurde wegen ihrer halbleitenden, Lumineszenz- und Sensorseigenschaften ein Augenmerk auf das Feld der Thiophene gerichtet. So bilden die Oligothiophene eine der wichtigsten Klassen der konjugierten Polymere. In Bezug auf organische Feldeffekttransistoren gibt es einige Beispiele für halbleitende Thiophenoligomere. So konnten Dünnschicht-FETs mit vier, fünf oder sechs Thiopheneinheiten mit langen Alkylketten realisiert werden.<sup>[94]</sup> Aber auch der Bereich der organischen Leuchtdioden basierend auf Thiophenstrukturen gewinnt immer mehr an Bedeutung. Dabei wurden Studien zur Elektrolumineszenz von Thiophenbausteinen durchgeführt. Mit einem einzigen aktiven Material konnte eine breite Weiß-Licht-Emission von rotationsbeschichteten Filmen mit dem Bor-dithieno-Derivat, in Abb. 4. 31 gezeigt,

erhalten werden. Dabei kommt der Grün- und der Blau-Anteil der Emission von dem Molekül selbst und der Rot-Anteil von intermolekularen Wechselwirkungen.<sup>[95]</sup>



**Abb. 4. 31** Weißlicht-Emitter auf Thiophen-Basis.<sup>[95]</sup>

Eine weitere Anwendung der Oligothiophene ist die Fluoreszenzmarkierung von Biomolekülen. Oligothiophene besitzen bereits eine intrinsische Fluoreszenz, die durch Anpassung der Anzahl an oligomeren Einheiten und Substitution beeinflusst werden kann. Das erste Beispiel zur Fluoreszenzmarkierung entwickelte *Capobianco* mit folgendem Terthiophen, welches kovalent an Oligonucleotide gebunden werden kann.<sup>[96]</sup>



**Abb. 4. 32** Thiophenfluoreszenzmarker kann an Oligonukleotide gebunden werden.<sup>[96]</sup>

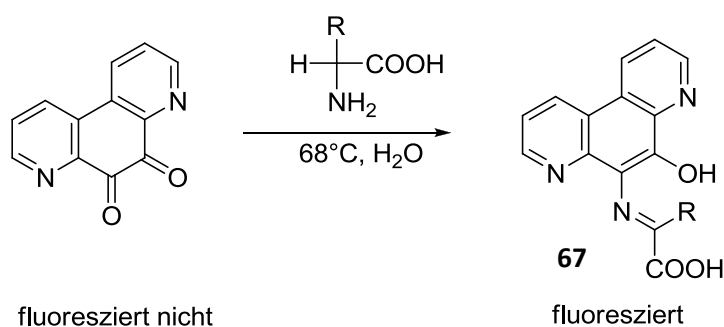
Diese Verbindung zeigt ein Emissionsmaximum bei 454 nm und kann auch bei geringen Konzentrationen noch detektiert werden. Ein großer Vorteil ist die Stabilität der Emission



auch unter UV-Bestrahlung, die bei herkömmlichen Markern wie Flurescein nicht gegeben ist.<sup>[88]</sup>

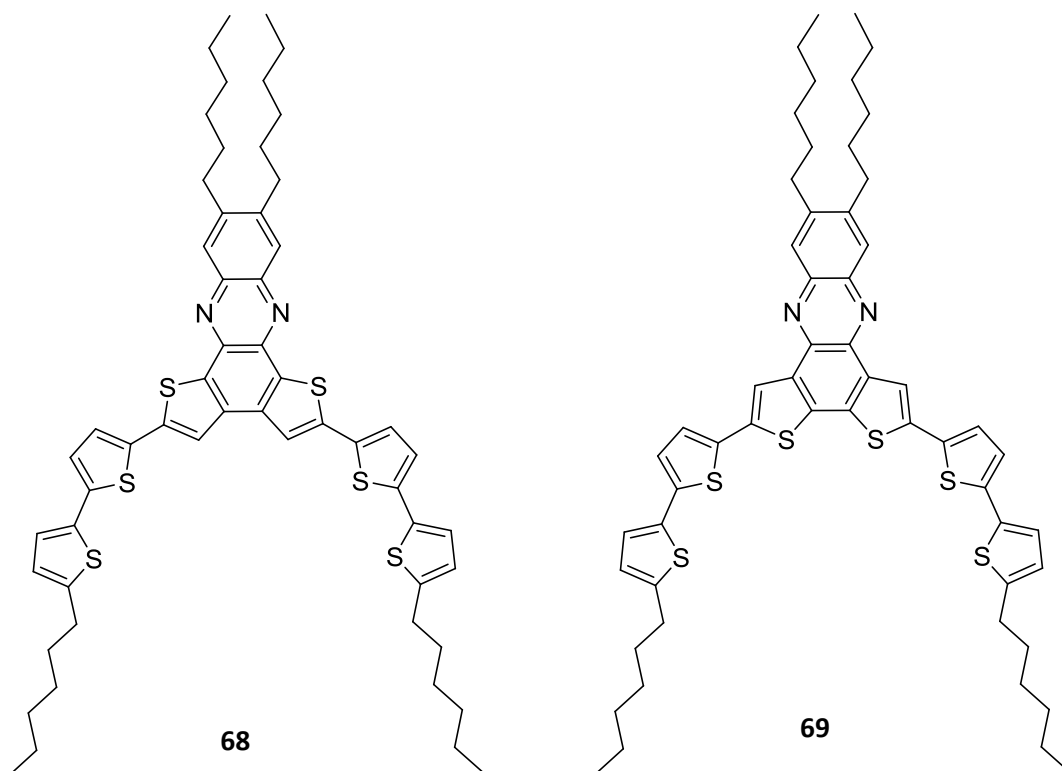
*Capobianco* entwickelte noch weitere Fluoreszenzmarker, die im allgemeinen nicht-toxische tetra-Thiophen-Einheiten enthalten und in Mauszellen eingebracht werden konnten, was zeigt, dass Thiophene ein gutes Potential zum Einsatz als Fluoreszenzmarker in Biomolekülen aufweisen.<sup>[97]</sup>

Ein weiterer, allerdings auf Stickstoff-Heterozyklen basierender Fluoreszenzmarker ist das Phenanthrolinderivat **67**, dessen Grundgerüst an sich nicht fluoresziert. Erst durch die Reaktion mit primären Aminofunktionen von Aminosäuren wird das aromatische System komplettiert und fluoresziert mit einer Extinktionswellenlänge von 460 nm. So können Aminosäuren durch eine vorhergehende Fluoreszenzmarkierung via HPLC detektiert und getrennt werden (Abb. 4. 33).<sup>[98]</sup>



**Abb. 4. 33** Mit diesem Fluoreszenzmarker können Aminosäuren getrennt und erkannt werden.<sup>[98]</sup>

Strukturell ähnlich zu diesem Fluoreszenzmarker wurde in der Arbeitsgruppe *Höger* ein Benzo-dithiophen-Derivat synthetisiert, bei dem hohe Emissionswellenlängen gefunden wurden. Wegen des Donor-Akzeptor-Charakters der Verbindungen wird die HOMO-LUMO-Lücke verringert und eine deutliche Rotverschiebung beobachtet. Im Laufe dieser Arbeiten wurde in der Arbeitsgruppe *Höger* auch ein ähnlicher Baustein mit anderem Schwefelsubstitutionsmuster hergestellt (Abb. 4. 34).<sup>[99]</sup>



**Abb. 4. 34** Aus der Arbeitsgruppe Höger bekannte Thiophen-Verbindungen.<sup>[99]</sup>

Dieses fluoreszierende Grundgerüst bietet eine gute Ausgangsverbindung zur Synthese eines fluoreszierenden Kohlenhydrat-Rezeptors. Statt des Phenanzens kann der Aromat zur besseren Löslichkeit der Verbindung über eine Veretherung mit Alkylketten versehen werden. Beim Aufbau der Bindungstasche ist vor allem der Winkel zwischen den beiden Armen von großer Bedeutung, um eine für Monosaccharide passende Tasche zu formen. In diesem Fall kann das Substitutionsmuster am Thiophengrundgerüst beibehalten werden. Es muss nur noch die Länge der Spacer angepasst werden, damit ein Monosaccharid in die Bindungstasche passt. Berechnungen mit *Spartan* (PM3 minimiert) zeigten, dass es ausreicht das Fluoreszenzrückgrat über Ethinylspacer mit den BINOL-Erkennungseinheiten zu verbinden (siehe Abb. 4. 35). Im Fall der Verbindung **71** ist die Tasche im Vergleich zu **70** ein wenig schmaler, da der Winkel zwischen den Thiophenringen kleiner ist. Aber beide Verbindungen zeigen eine Größe der Bindungstasche, die für Monosaccharide passend sein sollte. Aus diesen Überlegungen und Berechnungen ergibt sich folgende Rezeptorstruktur mit zwei verschiedenen Schwefelsubstitutionsmustern.

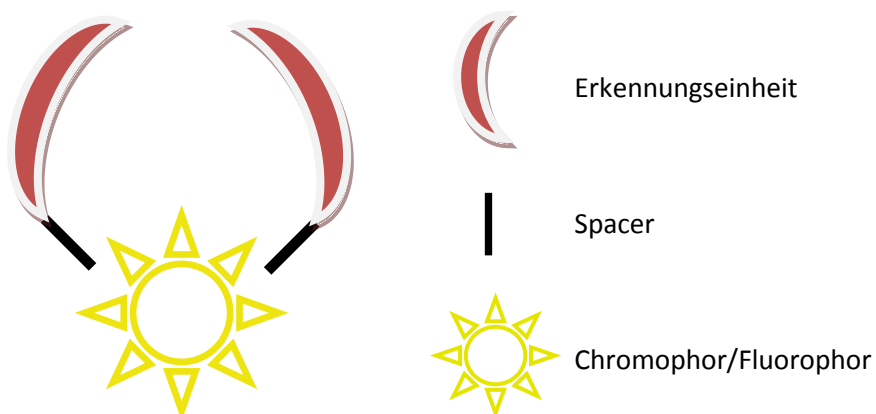
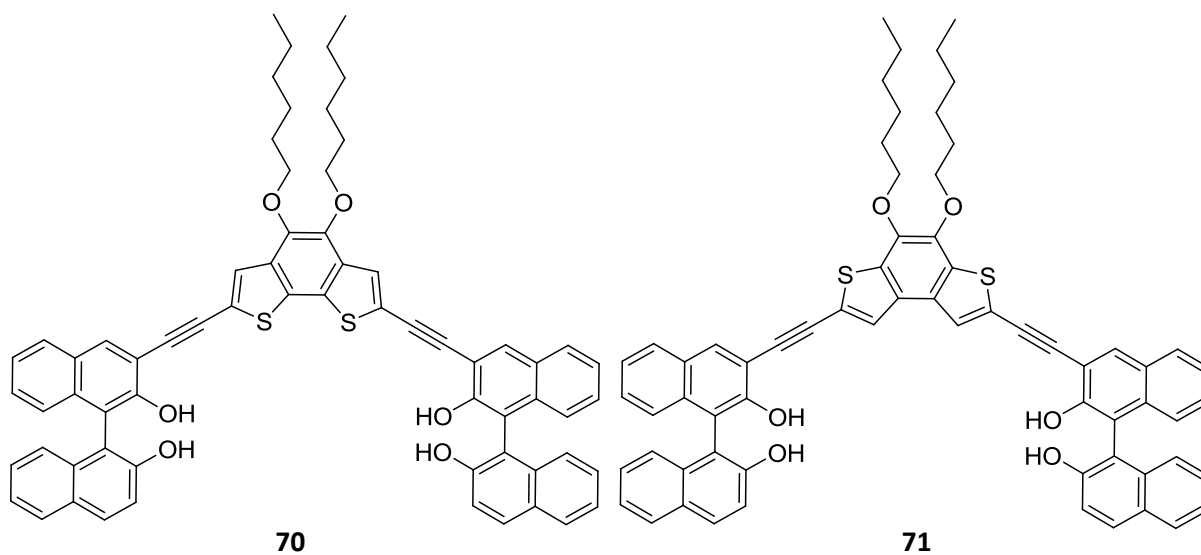
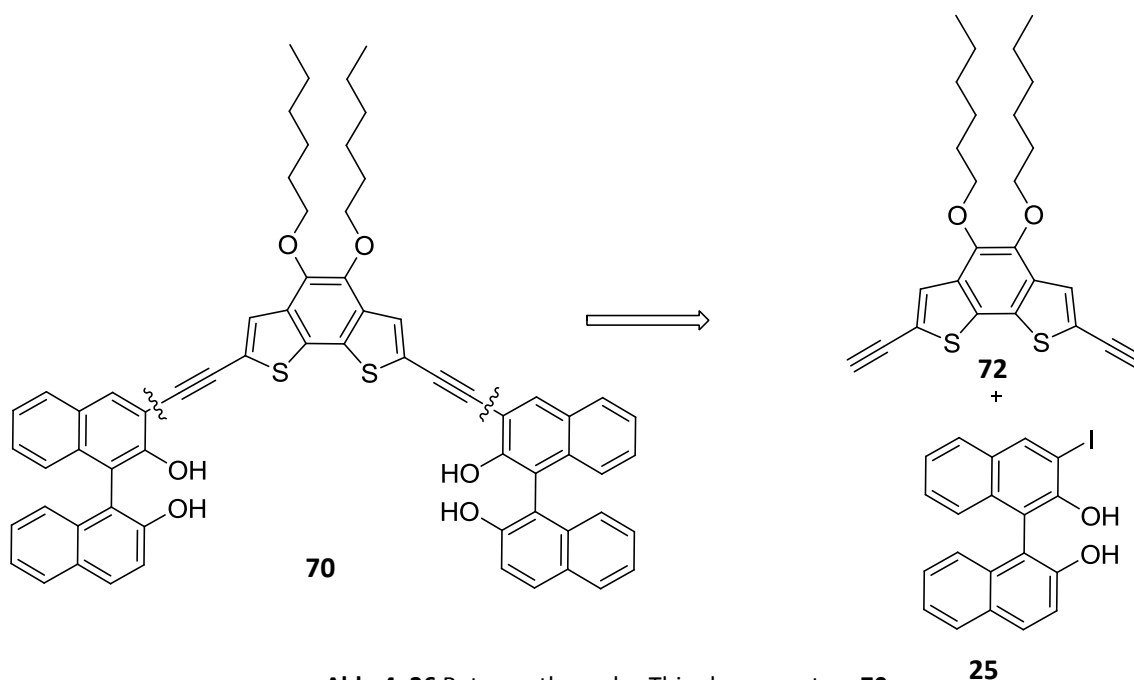
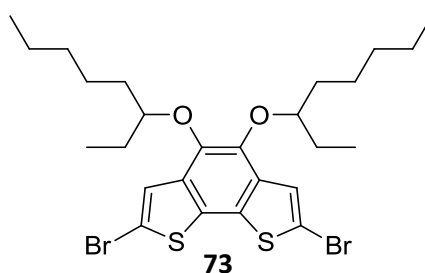


Abb. 4. 35 Zielmoleküle als Rezeptoren für Monosaccharide.

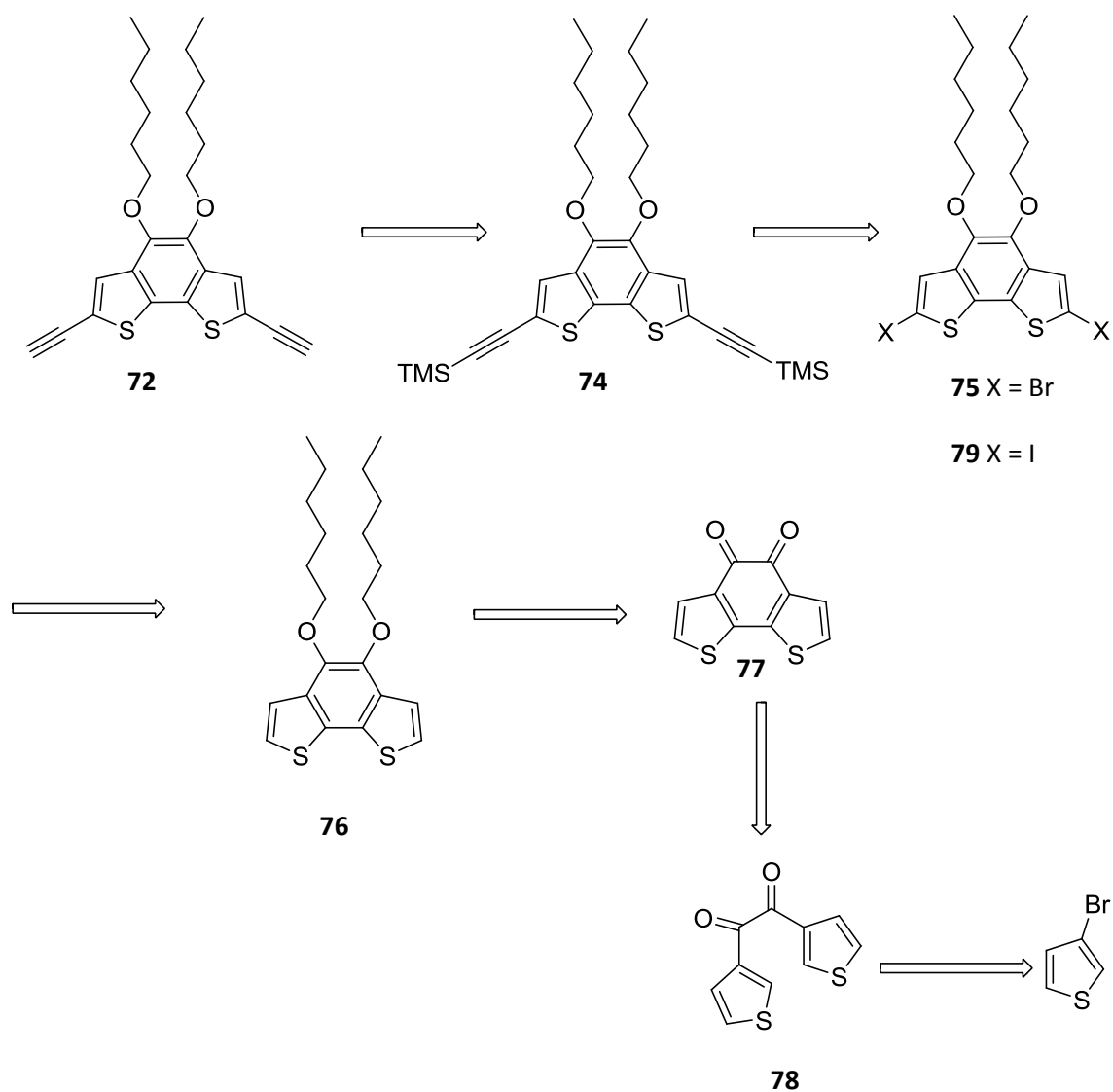
## 4.2.1 Retrosynthetische Betrachtung vom Thiophenrezeptor 70



Wird die Rezeptorstruktur retrosynthetisch zerlegt, stellt sich wieder die Frage, ob es sinnvoll ist den Spacer zunächst mit dem Thiophen-Grundgerüst oder mit der BINOL-Erkennungseinheit zu verbinden. Aus dem Arbeitskreis Höger ist bereits eine ähnliche Verbindung bekannt, mit der zunächst Testreaktionen durchgeführt werden konnten. Die folgende Verbindung wurde mir zur Verfügung gestellt.<sup>[100]</sup>



Da mit einer ähnlichen literaturbekannten Verbindung Sonogashira-Reaktionen durchgeführt wurden,<sup>[101]</sup> soll der Ethynylspacer durch eben diese Reaktion mit dem Grundgerüst verbunden werden und erst anschließend eine Reaktion mit der Erkennungseinheit durchgeführt werden. Für den Aufbau dieses Rezeptors kann das BINOL mit Iod in der 3-Position, verwendet werden, da der Winkel der Erkennungstasche weit genug ist.

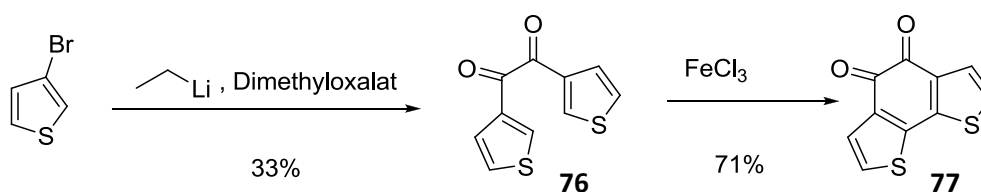


**Abb. 4. 38** Retrosynthese des Ethinyl-benzodithiophen-Bausteins.

Der Ethinylspacer wird an das Brom- oder Iodderivat geknüpft. Dieses wird aus dem Benzodithiophen hergestellt. Das komplette aromatische System wird durch eine Reduktion des entsprechenden Diketons mit Natriumdithionit aufgebaut. Diese Verbindung kann über zwei Stufen aus dem 3-Bromthiophen gewonnen werden.

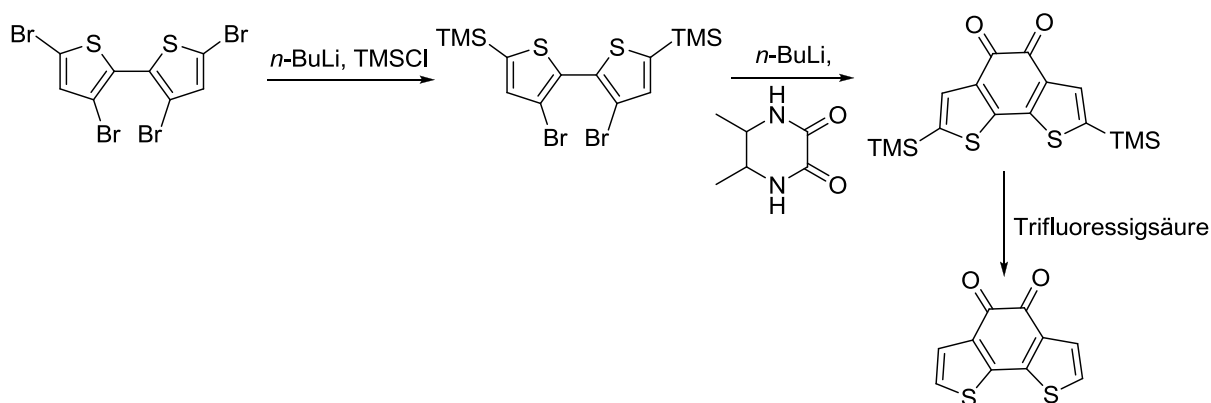
### 4.2.2 Synthese vom Thiophenrezeptor **82**

In Kapitel 3.2.2 wurde die Herstellung des enantiomerenreinen monoiodierten BINOLs bereits ausführlich beschrieben, weshalb darauf hier nicht weiter eingegangen wird. Die Synthese des Benzodithiophenchinons **77** über eine Benzoinkondensation ist bereits seit dem Jahre 1969 bekannt.<sup>[102]</sup> Die Arbeitsgruppe Höger stellte eine alternative Syntheseroute vor, die mit dem 3-Bromthiophen startet. Dieses wird mit Ethyllithium metalliert und anschließend mit Dimethyloxalat zum 3,3'-Thenil geknüpft. Die zweite Brücke zwischen den Thiophenringen kann mit FeCl<sub>3</sub> oxidativ geschlossen werden, wodurch das Chinon-Gerüst entsteht (Abb. 4. 39).<sup>[99]</sup>



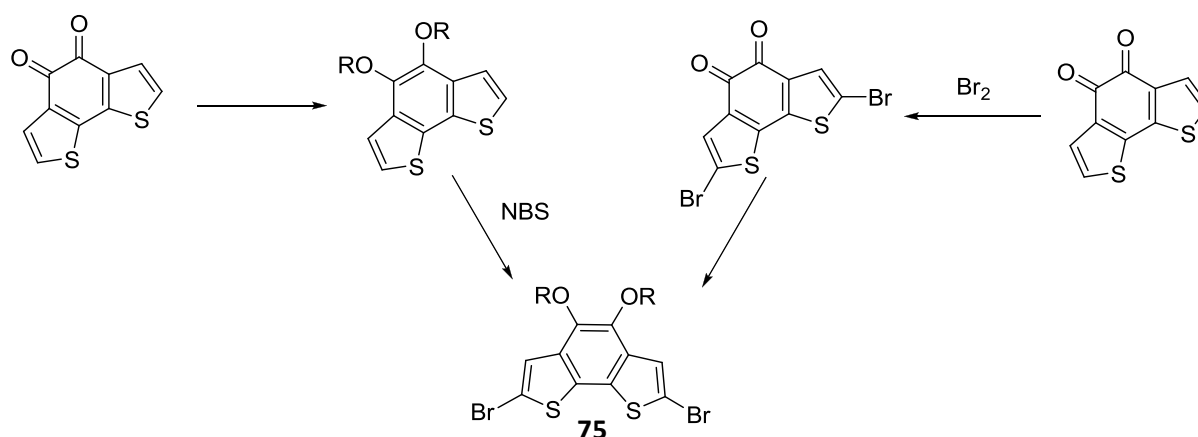
**Abb. 4. 39** Synthesesequenz zur Herstellung des Benzodithiophenchinons.<sup>[99]</sup>

Die Reaktion zum 3,3'-Thenil **76** verläuft nur mit einer Ausbeute von 33%. Der limitierende Schritt ist die Lithiierung des 3-Bromthiophens. Die Lithiierung gelingt nur mit dem etwas ungewöhnlichen Ethyllithium, welches weder durch *n*-BuLi noch durch *t*-BuLi oder Methyllithium ersetzt werden kann. Mit den anderen Lithium-Reagenzien kommt es auch zum Brom-Lithium-Austausch, es erfolgt aber keine Reaktion mit dem Dimethyloxalat. Die oxidative Kupplung der Thiophene mit Eisen(III)chlorid verläuft analog zur Literatur mit einer guten Ausbeute. Ein alternativer Syntheseweg zur Herstellung des Benzodithiophenchinons, der auch in der Arbeitsgruppe Höger durchgeführt wird, ist in Abb. 4. 40 dargestellt.<sup>[103], [104]</sup>



**Abb. 4. 40** Alternativer Syntheseweg zur Herstellung des Benzodithiophenquins. <sup>[103], [104]</sup>

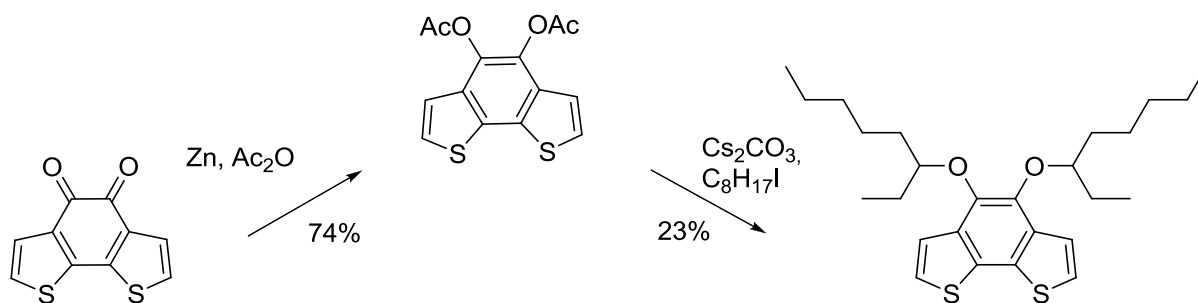
Das Benzodithiophenquinon kann entweder direkt mit Brom substituiert werden oder es wird zuerst das aromatische System komplettiert und dann mit NBS funktionalisiert. Die beiden Synthesewege sind in Abb. 4. 41 dargestellt.



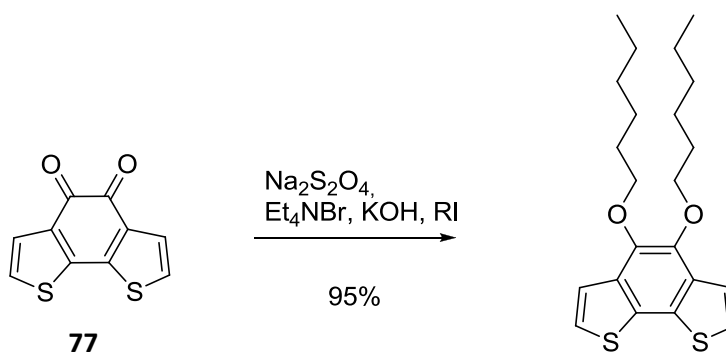
**Abb. 4. 41** Zwei Synthesewege zum Dibrombenzodithiophen.

In dieser Arbeit wurde zunächst das aromatische System aufgebaut und im selben Schritt die Alkylgruppen zur Verbesserung der Löslichkeit eingeführt.<sup>[105]</sup> In der Literatur wird das Chinon zum Aromaten reduziert und gleichzeitig ein Acetat angebunden. Das Acetat kann dann mit Cäsiumcarbonat und dem entsprechenden Alkylhalogenid zu der gewünschten Verbindung verethert werden.<sup>[105]</sup> Der zweite Teil, der aus dem Arbeitskreis Höger bekannten Reaktionssequenz, verläuft in diesem Fall mit einer sehr schlechten Ausbeute von 23%. Diese Synthesesequenz ist in Abb. 4. 42 gezeigt. Es wurde nach einem alternativen Syntheseweg gesucht. Dabei wurde eine vielversprechende Eintopf-Reaktion, die einen Syntheseschritt spart und mit besserer Ausbeute verläuft gefunden.<sup>[106]</sup> Die in Abb. 4. 42

gezeigte Verbindung könnte später zu unerwünschten Diastereomergemischen führen, weshalb diese verzweigte Alkylkette durch eine einfache Hexylkette ersetzt wurde.



**Abb. 4. 42** Die Alkylketten und das aromatische System werden in einer zweistufigen Synthesesequenz eingeführt.



**Abb. 4. 43** Eintopfreaktion mit Iodhexan.

Bei der in Abb. 4. 43 gezeigten Eintopfreaktion kann nun sogar eine Ausbeute von 95% erreicht werden. Jetzt kann das Benzodithiophenderivat entweder mit NBS unter Lichtausschluss bromiert oder mit  $n\text{-BuLi}$  und Iod iodiert werden. Zunächst wurde die Bromierung durchgeführt, die mit 84% gut verläuft, allerdings eine lange Reaktionszeit von einer Woche benötigt.



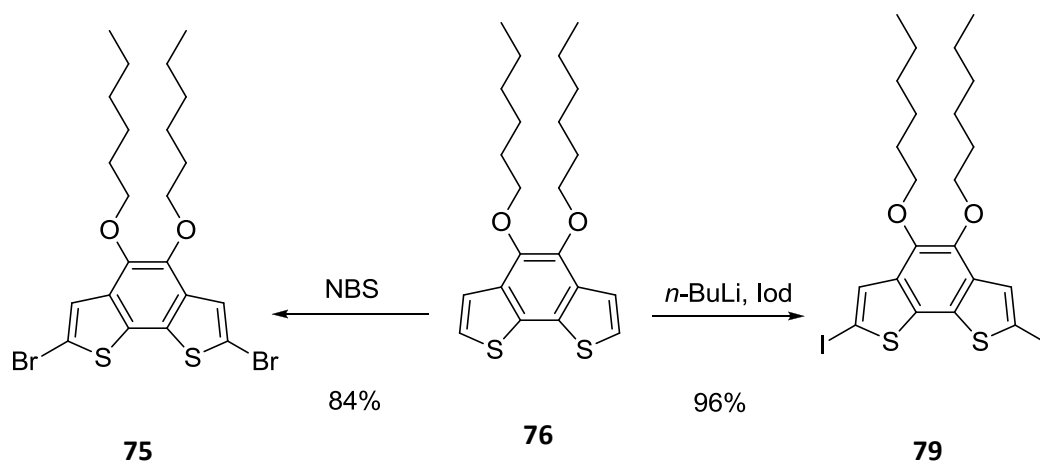


Abb. 4. 44 Bromierung und Iodierung des Benzodithiophens.

Im ersten Versuch wurde die Iodierung mit  $n\text{-BuLi}$  und TMEDA durchgeführt, was eine Ortholithierung begünstigen sollte, jedoch nicht zum Erfolg führte. Durch einfaches Weglassen des TMEDA konnte die Ausbeute dann auf 96% gesteigert werden (Abb. 4. 44).

Das Dibrombenzodithiophen wurde in einer Sonogashira-Reaktion mit Trimethylsilylacetylen umgesetzt und somit der Spacer eingeführt. Die Reaktion verläuft mit quantitativer Ausbeute. Das Produkt der folgenden Entschützung konnte nicht rein erhalten werden.

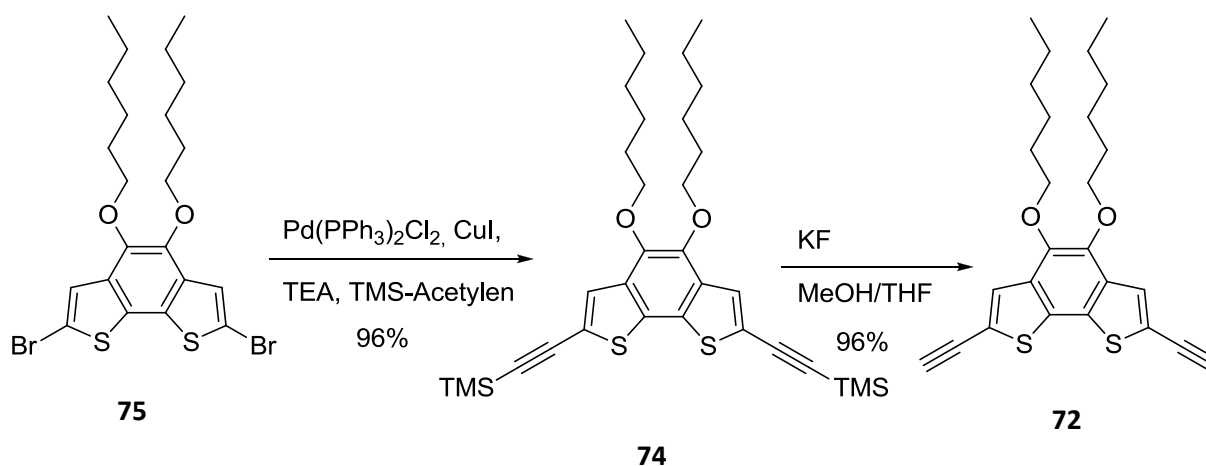


Abb. 4. 45 Einführung des Spacers.

Das freie Ethinylbenzodithiophen sollte dann in einer weiteren Sonogashira-Reaktion mit dem monoiodierten BINOL gekuppelt werden. Diese Reaktion bereitete wider Erwarten Schwierigkeiten. Es wurden zwei Katalysatorsysteme, das  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  und das  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  mit

dppf getestet, wobei aber kaum Produkt erhalten werden konnte. Die NMR-Spektren zeigten, dass vor allem das einfach umgesetzte Produkt und nur zu sehr geringen Teilen das doppelt gekuppelte Produkt gebildet wurde.

Daher wurde ein komplett anderer Ansatz gewählt, um das Zielmolekül aufzubauen. Es besteht auch die Möglichkeit den Spacer direkt mit dem BINOL und erst dann mit dem Benzodithiophen zu verbinden. Die Reaktion von 3-Iod-BINOL zum 3-Ethynyl-BINOL und die TMS-Entschützung sind literaturbekannt und verlaufen mit guten Ausbeuten von 71% und 96%.<sup>[43]</sup>

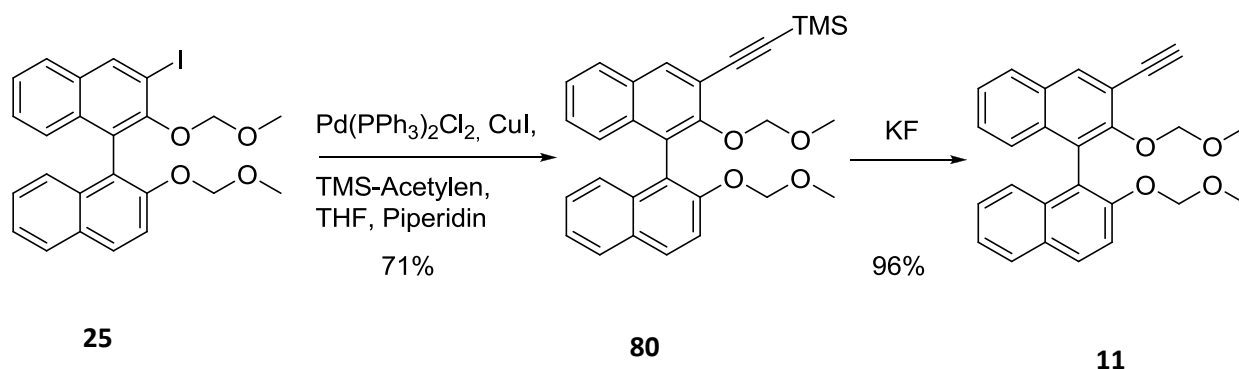
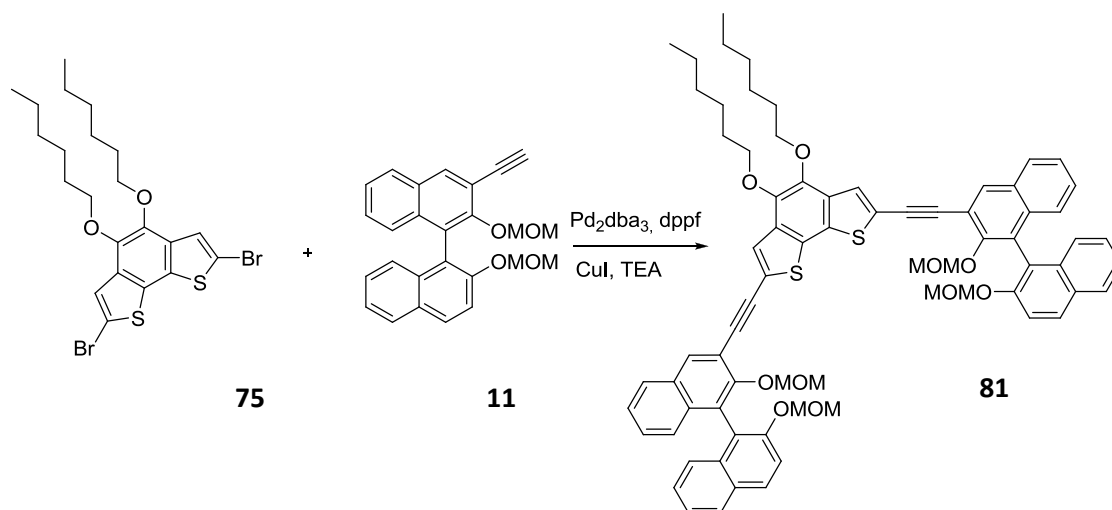


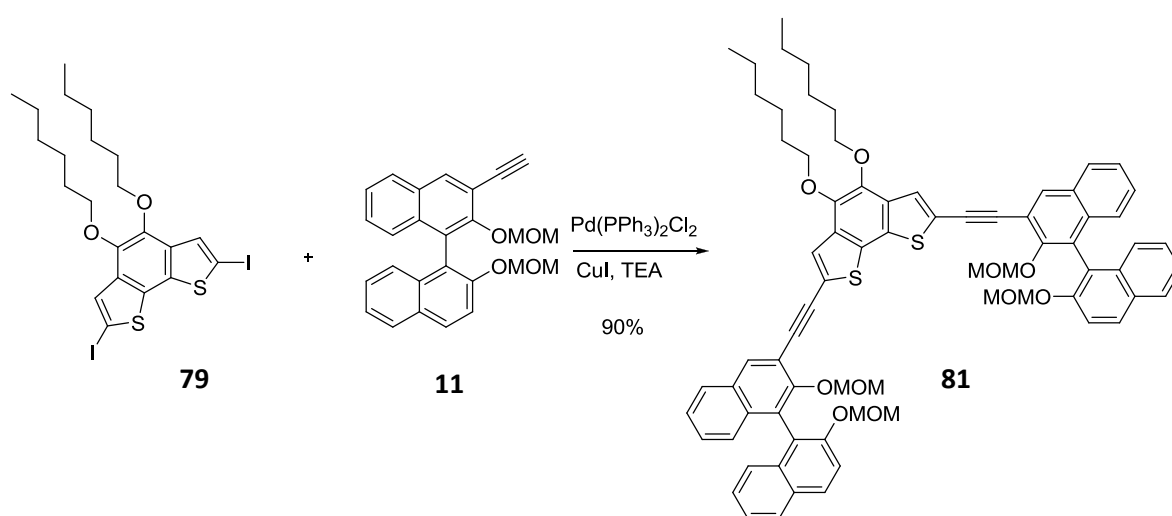
Abb. 4. 46 Literaturbekannte Herstellung des 3-Ethynyl-MOM-BINOLs.<sup>[43]</sup>

In einem ersten Versuch zum Aufbau der Rezeptorstruktur wurde das Dibrombenzodithiophen in einer Sonogashira-Reaktion mit dem Monoacetylen-BINOL umgesetzt. Bei der Reaktion konnte das Produkt zwar im NMR-Spektrum identifiziert aber nicht rein erhalten werden. Desweiteren war der Umsatz mit dem Bromderivat zu der Verbindung **81** nicht besonders gut (Abb. 4. 47).



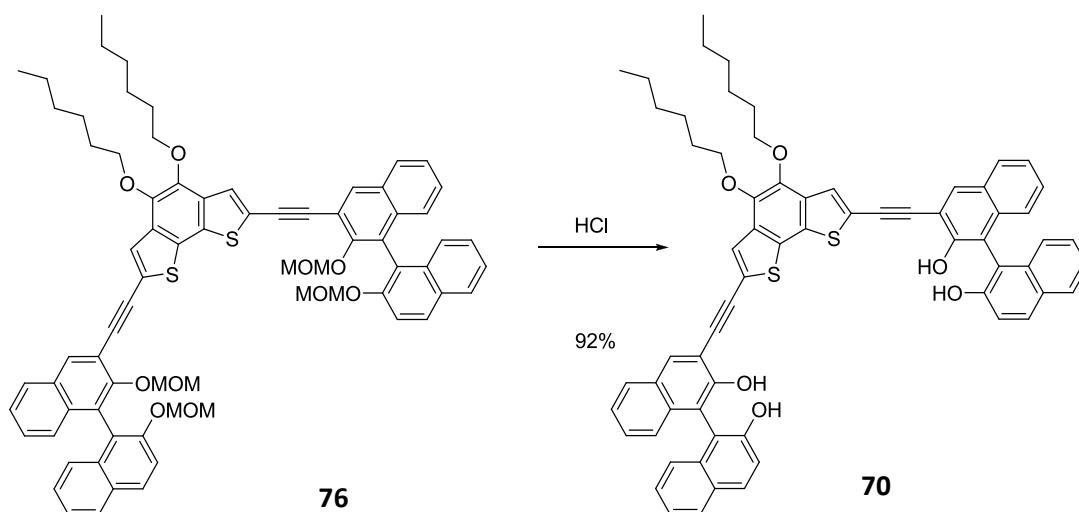
**Abb. 4. 47** Sonogashira-Reaktion mit dem Dibrombenzodithiophen.

Um die Reaktivität zu verbessern wurde wie oben beschrieben das Diiodbenzodithiophen hergestellt. Die Ausbeute der Sonogashira-Reaktion konnte zwar gesteigert werden, das Produkt war aber verunreinigt. Mit der analytischen HPLC konnte die Verunreinigung abgetrennt und mittels NMR-Spektroskopie als Dibenzylidenaceton identifiziert werden. Da die Trennung der Moleküle nicht ideal war, wurde ein anderes Katalysatorsystem ohne dba in dieser Reaktion verwendet. Die Reaktion konnte mit dem Iodderivat und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  als Katalysator mit einer guten Ausbeute von über 90% durchgeführt werden und das reine Produkt erhalten werden.



**Abb. 4. 48** Sonogashira-Reaktion mit dem Diiodbenzodithiophen.

Das mit dba verunreinigte Produkt wurde trotzdem MOM-entschützt, in der Hoffnung, dass das Produkt und das dba dann voneinander getrennt werden können. Dieser Versuch ist auch gelungen, allerdings ist die direkte Herstellung mit dem  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ -Katalysator und anschließender Entschützung effizienter. Die Entschützung mit säulenchromatographischer Reinigung ergibt eine Ausbeute von 92%.



**Abb. 4. 49** MOM-Entschützung mit konzentrierter Salzsäure zum freien BINOL-Derivat.

Die Rezeptorstruktur ist nun aufgebaut. Mit diesem Rezeptor wurden Erkennungsexperimente mit *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid durchgeführt und festgestellt, dass die Bindung zwischen Wirt und Gast sehr schwach ist, da in den  $^1\text{H}$ -NMR-Untersuchungen nur geringe Verschiebungen beobachtet werden konnten (siehe Kapitel 5.2). Um eine stärkere Bindung zu erreichen, kann zum einen die Bindungstasche etwas verkleinert werden oder die Wechselwirkung zwischen Wirt und Gast verbessert werden, indem eine anionische Gruppe, die stärker mit dem Monosaccharid wechselwirkt, eingeführt wird. Die ionischen Zentren stoßen sich gegenseitig ab und verhindern somit eine Selbstassoziation der Rezeptorstrukturen. Die anionischen Phosphate bilden aufgrund ihrer Basizität stärkere Wasserstoffbrückenbindungen aus, als die neutralen Hydroxygruppen und verkleinern zudem die Bindungstasche.<sup>[33]</sup> In der Einleitung wurden bereits Beispiele für BINOL-Phosphat-Derivate als Erkennungseinheit vorgestellt. Die Reaktion in Abb. 4. 50 wird mit Triethylamin als Base und Phosphorylchlorid durchgeführt und gelingt mit 96% für eine doppelte Reaktion erstaunlich gut.<sup>[36]</sup>

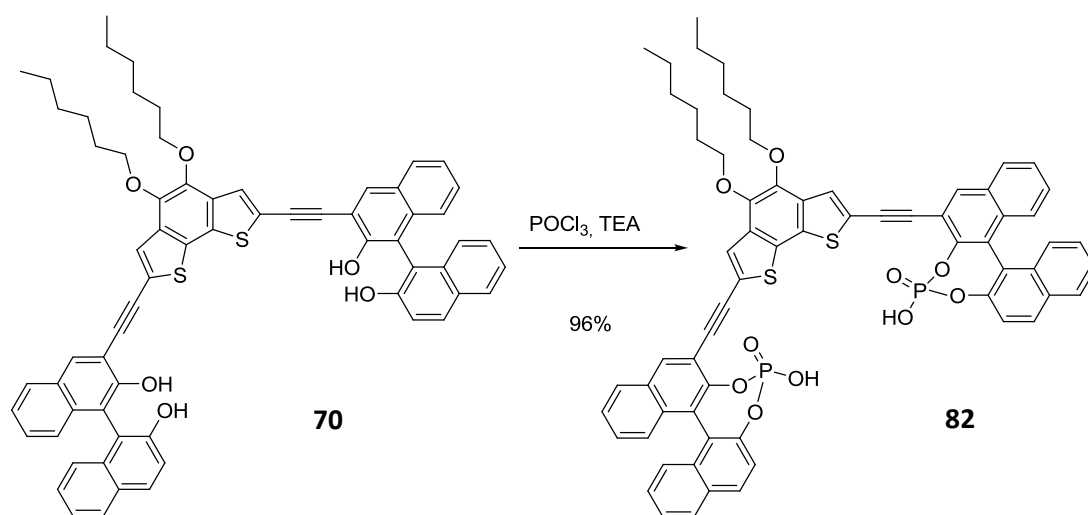
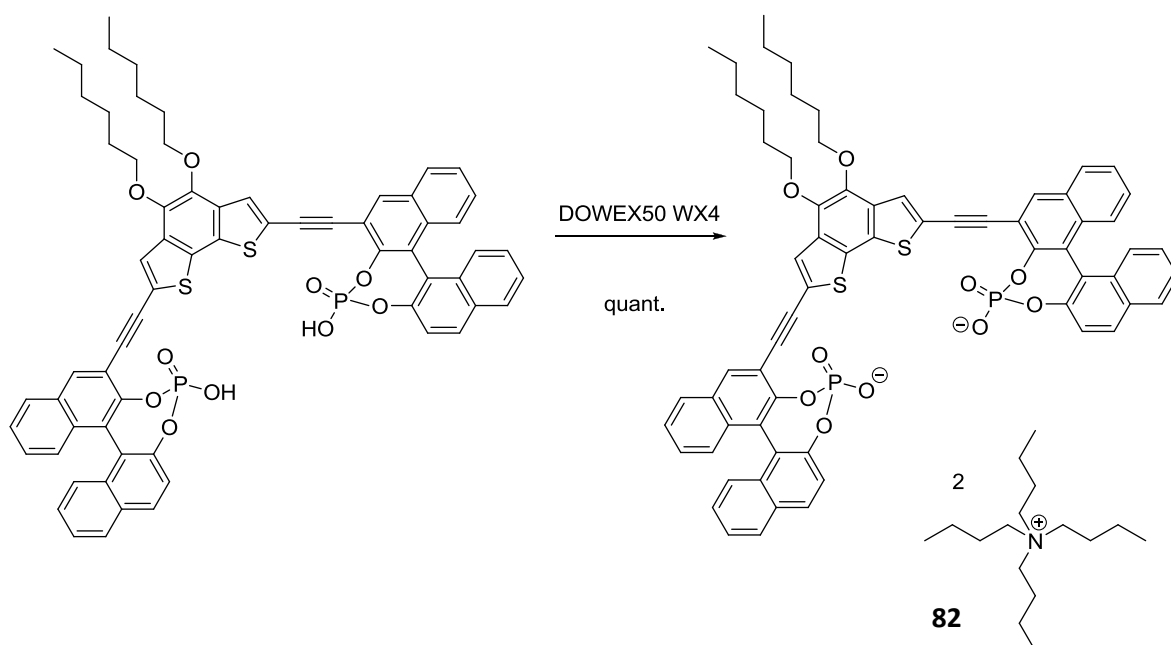


Abb. 4. 50 Synthese des Phosphats.

Um die Löslichkeit der Verbindung in organischen Lösungsmitteln zu verbessern, wird das Phosphat mit einem Kationentauscher in das Tetrabutylammonium-Phosphat überführt. Dazu wurde eine Säule, bestückt mit DOWEX50 WX4 in der Tetrabutylammonium-Form, verwendet. Die Säule wurde zunächst mit dem Säulenmaterial befüllt, die Wasserstoffprotonen gegen Tetrabutylammoniumkationen ersetzt und dann die Verbindung mit einem Gemisch aus Dichlormethan/Acetonitril 1:1 als Lösungsmittel auf die Säule aufgetragen und das Kation somit ausgetauscht. Da alle Reaktionen mit dem enantiomerenreinen BINOL durchgeführt wurden, konnten so der (R,R)- und der (S,S)-Rezeptor **82** erhalten werden.



**Abb. 4. 51** Austausch des Protons gegen Tetrabutylammonium.

4.2.3 Retrosynthetische Betrachtung vom Thiophenrezeptor **88**

Auch bei diesem Rezeptor gibt es wieder zwei Möglichkeiten, das Molekül retrosynthetisch zu zerlegen (Abb. 4. 52). Der Ethinylspacer kann wieder zuerst mit dem Thiophenrückgrat oder mit der BINOL-Erkennungseinheit verbunden werden. Aus den synthetischen Erfahrungen mit dem vorher beschriebenen Thiophenrezeptor **82** sollte auch hier der Syntheseweg, bei dem im letzten Schritt das Iodbenzodithiophen und das 3-Ethinyl-BINOL eingesetzt werden, besser verlaufen, da die Moleküle bis auf das Schwefelsubstitutionsmuster gleich sind.

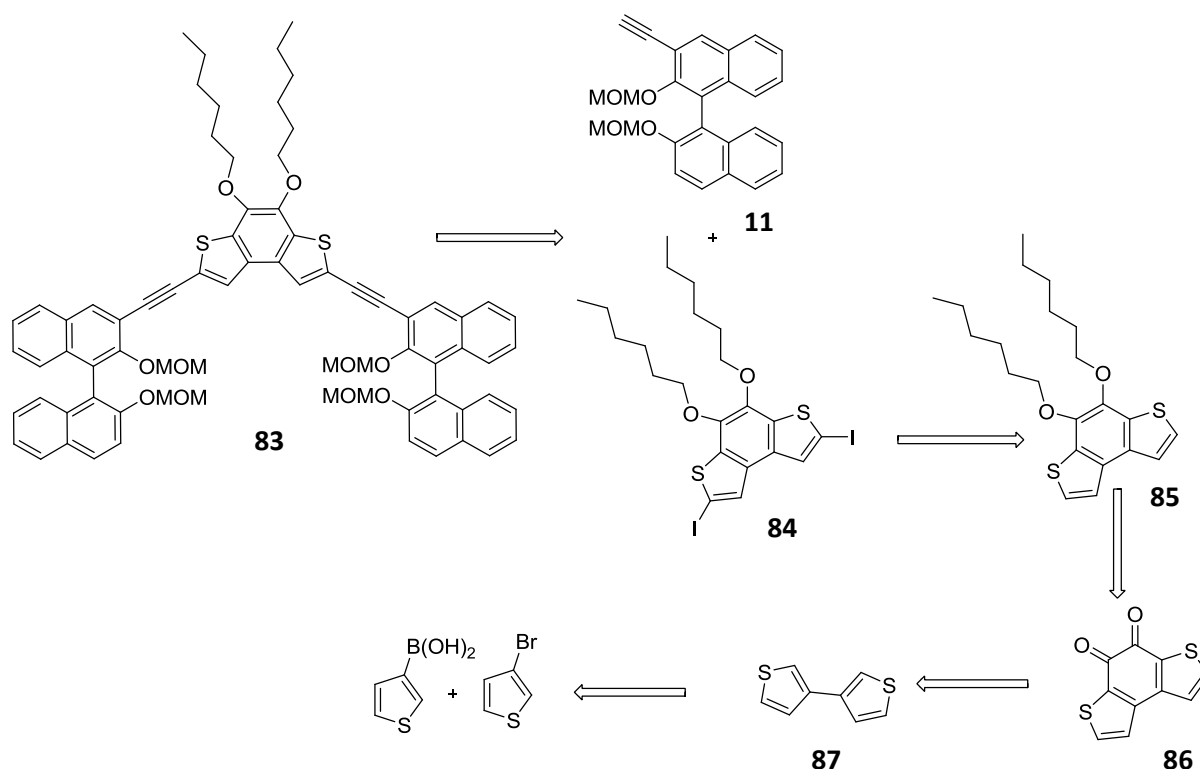


Abb. 4. 52 Retrosynthese des Thiophenrezeptors **88**.

Die Synthese verläuft bis auf die ersten Schritte analog zu der vorher beschriebenen Synthesesequenz. Das Benzodithiophenquinon wird aus dem 3,3'-Bithiophen und dieses in einer Suzuki-Reaktion mit der entsprechenden Thienylboronsäure hergestellt.

### 4.2.4 Synthese vom Thiophenrezeptor 88

Die Synthesesequenz beginnt mit einer Suzuki-Reaktion, bei der 3-Bromthiophen und die 3-Thienylboronsäure C,C-verknüpft werden. Die Reaktion ist bereits aus dem Arbeitskreis Höger bekannt und verläuft mit einer Ausbeute von 87% wie in Abb. 4. 53 gezeigt ist.<sup>[99]</sup>

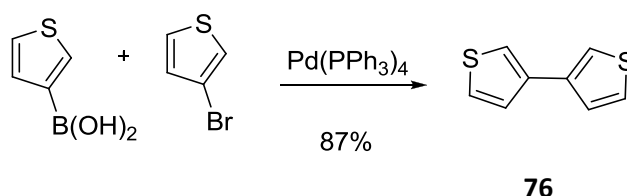


Abb. 4. 53 Suzuki-Reaktion zum 3,3'-Bithiophen.<sup>[99]</sup>

Das 3,3'-Bithiophen wird dann mit Oxalylchlorid in einer elektrophilen aromatischen Substitution zum Benzodithiophenchinon gekuppelt. Das Dithiophen ist elektronenreich genug, um die Reaktion nur durch Erhitzen doppelt einzugehen und verläuft mit einer Ausbeute von 85%.

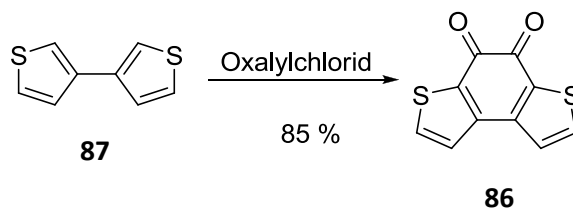
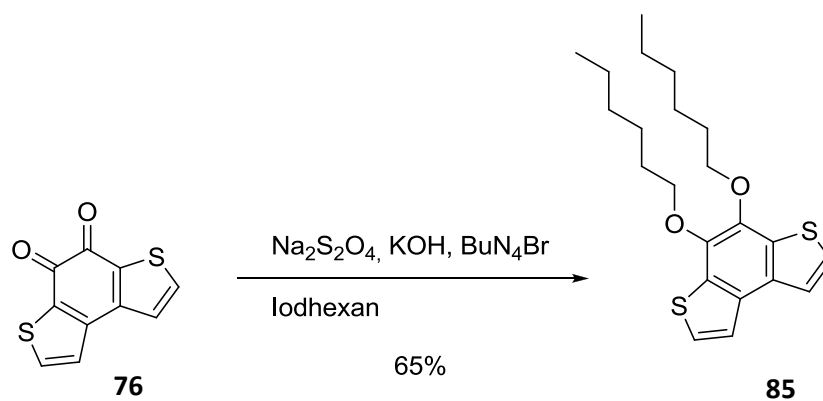


Abb. 4. 54 Herstellung des Chinon-Derivats.<sup>[99]</sup>

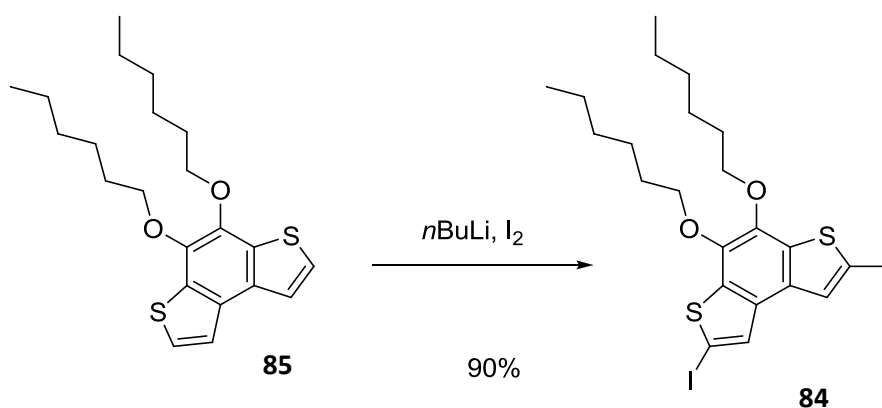
Das aromatische System des Benzodithiophens wird in einem Schritt mit der Einführung der Hexylketten zur Verbesserung der Löslichkeit aufgebaut. In der Synthese des anderen Thiophenbausteins hat sich die Eintopfreaktion mit Natriumdithionit, Kaliumhydroxid und Iodhexan bewährt. Die Methode wurde auch für diese Verbindung erfolgreich mit einer Ausbeute von 65% durchgeführt (Abb. 4. 55).





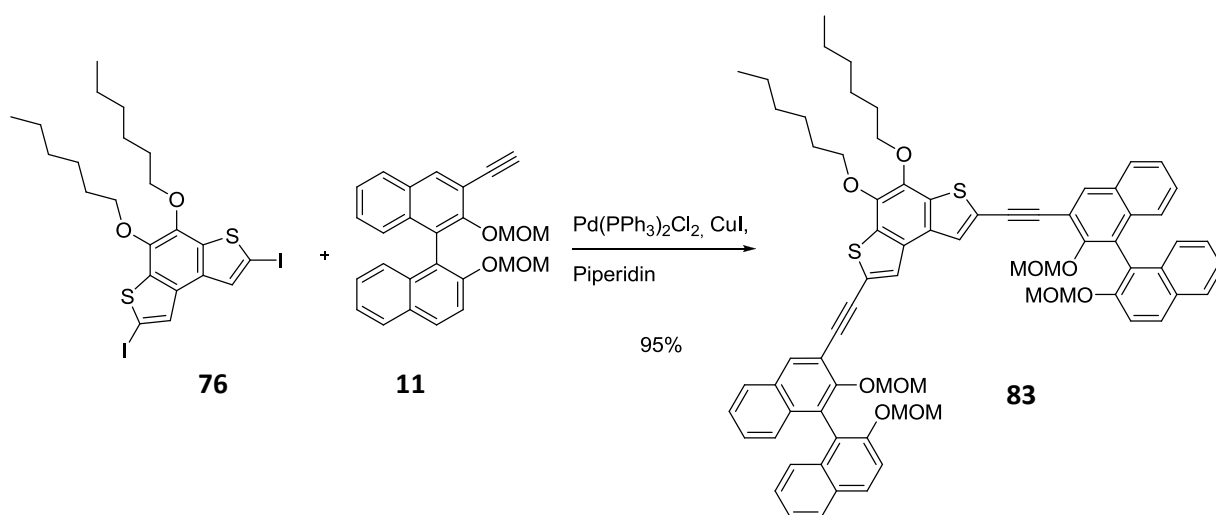
**Abb. 4. 55** Eintopfreaktion zum gleichzeitigen Aufbau des Aromaten und Einführung der Löslichkeitsgruppen.

Die weiteren Reaktionen wurden analog zu den für das Thiophenderivat **82** beschriebenen Vorschriften durchgeführt. Im nächsten Schritt wird das Molekül mit *n*-BuLi und Iod in ortho-Position zum Schwefel iodiert. Auch diese Reaktion verläuft mit einer Ausbeute von 90% ohne weitere Probleme.



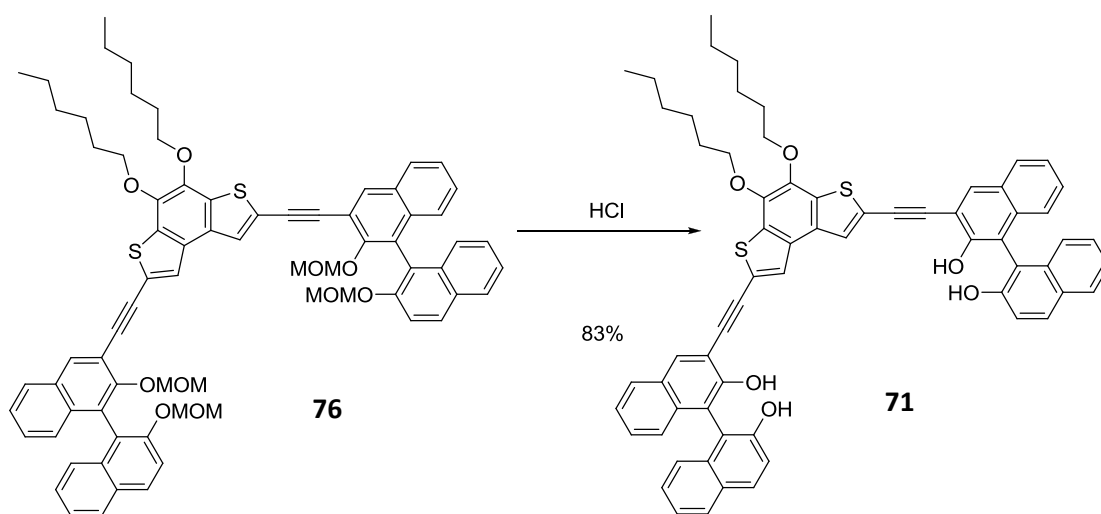
**Abb. 4. 56** Iodierung des Benzodithiophens.

Diese Verbindung kann nun mit dem 3-Ethynyl-BINOL in einer Sonogashira-Reaktion verknüpft werden. Diese Reaktion verläuft wie in Abb. 4. 57 gezeigt annähernd quantitativ.



**Abb. 4. 57** Sonogashira-Reaktion zum Aufbau der Rezeptorstruktur.

Bei der anschließenden Entschützung mit konzentrierter Salzsäure werden nur 83% des Produktes erhalten. Meist verlaufen MOM-Entschützung quantitativ, in diesem Fall ist eine erneute säulenchromatographische Reinigung notwendig.

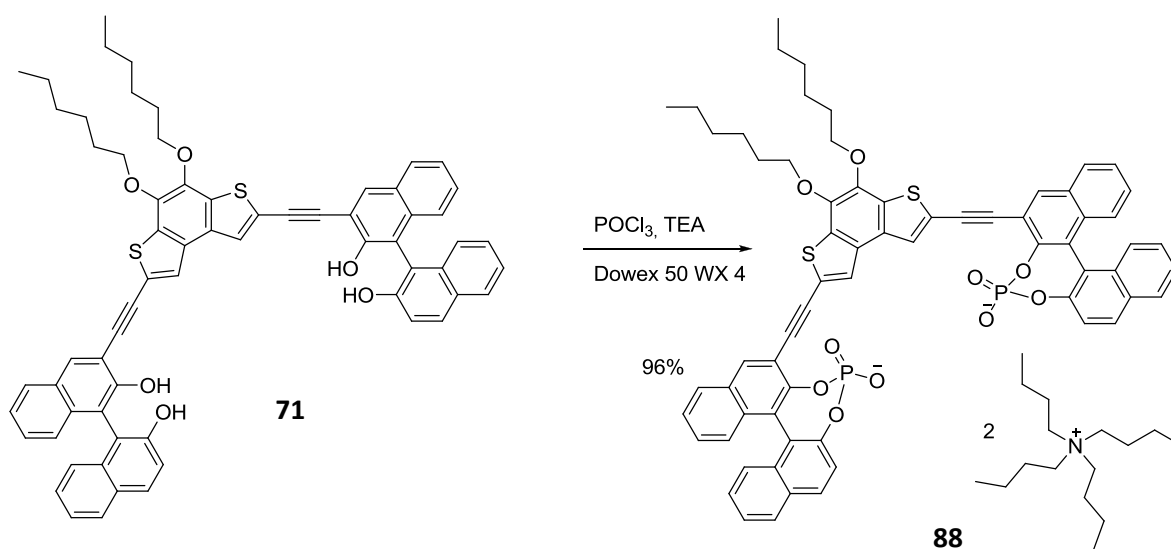


**Abb. 4. 58** Entschützung der MOM-Gruppen zum Alkohol.

Auch mit dieser Rezeptor-Verbindung wurden Erkennungsexperimente durchgeführt, da die Erkennungstasche bei diesem Schwefel-Substitutionsmuster ein wenig enger ist. Auch hier konnte nur eine sehr geringe Verschiebung im Bereich der Monosaccharid-Signale und eine sehr geringe Veränderung der Signale der Rezeptorprotonen im  $^1\text{H-NMR}$  beobachtet werden. Daher wurde auch bei dieser Struktur eine Phosphatgruppe zur Verbesserung der

Wechselwirkung zwischen Wirt und Gast durch anionische Wasserstoffbrückenbindungen eingeführt.

Diese Reaktion mit dem folgenden Kationenaustausch (DOWEX 50 WX 4) konnte mit einer Ausbeute von 96% durchgeführt und die Rezeptorstruktur erhalten werden. Auch bei dieser Synthesesequenz wurde immer enantiomerenreines BINOL verwendet, wodurch die (R,R)- und die (S,S)-Struktur erhalten wurden.



**Abb. 4. 59** Bildung des Phosphats und Austausch des Kations.

In Abb. 4. 60 sind Aufnahmen der beiden Rezeptoren **82** und **88**, gelöst in Acetonitril, im Sonnenlicht und im UV-Licht dargestellt. Im Sonnenlicht sind sowohl die beiden Rezeptoren als auch die Vorstufen leicht gelb, wobei die Verbindung **82** ein wenig intensiver gefärbt ist. Im UV-Licht wird deutlich, dass beide Verbindungen fluoreszieren.



**Abb. 4. 60** Fotos der beiden Rezeptoren **82** und **88**, links: im Sonnenlicht, rechts: im UV-Licht ( $c = 10^{-3}$  M).

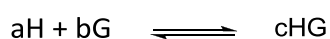
## 5. Erkennungsexperimente

### 5.1 Theoretische Hintergründe<sup>[107]</sup>

Um das Bindungsverhalten von Wirt-Gast-Komplexen zu untersuchen, kann im Prinzip jede Methode verwendet werden, bei der die Änderung der Konzentration und die Veränderung der beobachteten Eigenschaft miteinander korrelieren. Eine Methode ist die ITC (isotherme Titrationskalorimetrie), bei der in nur einem Experiment die Bindungskonstante und damit die freie Bindungsenthalpie  $\Delta G$  und die Bindungsenthalpie  $\Delta H$  bestimmt werden.<sup>[108]</sup> Eine weitere Möglichkeit bietet die UV/Vis-Titration. Dazu muss das Wirtmolekül aus einem Chromophor mit ausgedehntem konjugierten  $\pi$ -Elektronensystem aufgebaut sein und der Erkennungsprozess Einfluss auf dieses Elektronensystem ausüben. Wenn diese Voraussetzung nicht gegeben oder der beobachtete Effekt zu schwach ist, ist es üblich eine NMR-Titration, eine sehr weit verbreitete Methode, um Bindungskonstanten zu bestimmen, durchzuführen.<sup>[109], [48], [47]</sup>

Eine quantitative Untersuchung der NMR-Experimente erfolgt zunächst über die Bestimmung der Wirt-Gast-Stöchiometrie mittels Job-Plot-Analyse, da für die weitere Auswertung der NMR-Titration die Stöchiometrie des Wirt-Gast-Komplexes bekannt sein muss. Dabei wird die Gesamtkonzentration der Wirt-Gast-Lösung konstant gehalten und nur die Molenbrüche des Wirtes und des Gastes variiert. In der Praxis werden verschiedene Mengen der jeweiligen Stammlösungen zusammengegeben, das Gesamtvolumen aber gleichgehalten. Von den verschiedenen Mischungsverhältnissen werden dann NMR-Spektren aufgenommen.

Allgemein gilt für die Wirt-Gast-Erkennung:



mit

$$Ka = \frac{[HG]}{[H][G]}$$

und dem Molenbruch:  $x = \frac{a}{a+b}$ .

Bei der Job-Plot-Analyse werden nun das Produkt aus Molenbruch des Gastes und der NMR-Verschiebung gegen den Molenbruch des Gastes aufgetragen. Der Extremwert der Kurve zeigt dann das entsprechende Stöchiometrieverhältnis. So entspricht ein Maximum bei  $x_G = 0.5$  einem 1:1-Komplex.

Mit der bekannten Stöchiometrie kann nun die Assoziationskonstante  $K_a$  bestimmt werden. Allgemein gelten für einen 1:1-Komplex mit

$[H]_0$  = Ausgangskonzentration des Wirts,

$[G]_0$  = Ausgangskonzentration des Gastes,

$[H]$  = Konzentration des freien Wirts,

$[G]$  = Konzentration des freien Gasts im Gleichgewicht und

$[HG]$  = Konzentration des 1:1-Komplexes im Gleichgewicht folgende Gleichungen:

$$[H]_0 = [H] + [HG]$$

$$[G]_0 = [G] + [HG]$$

Allerdings können weder  $[HG]$  noch  $[H]$  oder  $[G]$  einfach gemessen werden, außer der Wirt-Gast-Austausch erfolgt sehr langsam auf der NMR-Zeitskala, so dass zwei Spezies erkannt und durch Integration in ein Verhältnis gesetzt werden können. Trotzdem ist es für die Berechnung des Wirt-Gast-Gleichgewichts notwendig  $[HG]$  aus den gemittelten Spektren zu bestimmen. Mathematische Umformungen machen es möglich, diese Größen sowie die Assoziationskonstante aus einer NMR-Titration zu bestimmen. Dabei wird die Konzentration des Wirtes gleichgehalten und die Konzentration des Gastes von einem Verhältnis von 1:1 bis 1:100 schrittweise erhöht. Diese Erhöhung der Konzentration spiegelt sich sowohl in der NMR-Verschiebung der Wirt- als auch der Gastprotonen wider. Die Änderung der Verschiebung ( $\Delta\delta$ , bzw. allgemein  $\Delta Y$ ) wird gegen die Gastkonzentration aufgetragen. Um daraus nun die Bindungskonstante zu berechnen, werden folgende Annahmen gemacht:

$$Y = Y_H[H] + Y_G[G] + Y_{HG}[HG]$$

$$Y = Y_H f_H + Y_G f_G + Y_{HG} f_{HG}$$

wobei  $[HG] \propto f_{HG}$  ist. Die beiden Gleichungen  $f_{HG} = \frac{[HG]}{[H]_0}$  (allgemein gilt  $f_x = \frac{[x]}{[x]_0}$ ) und  $f_{HG} = \frac{K_a[G]}{1+K_a[G]}$  werden gleichgesetzt und nach  $[HG]$  aufgelöst. Durch Ersetzen von  $[HG] = [G]_0 - [G]$  ergibt sich folgende Gleichung:

$$[G]_0 = [G] + \frac{H_0 K_a [G]}{1 + K_a [G]}$$

Durch Auflösen der Gleichung nach  $[G]$  und anschließendem Lösen der Gleichung ergibt sich für  $[G]$  nur eine sinnvolle Lösung:

$$[G] = \frac{1}{2} \left( [G]_0 + [H]_0 - \frac{1}{K_a} \right) - \sqrt{\frac{1}{4} \left( [G]_0 + [H]_0 - \frac{1}{K_a} \right)^2 + \frac{[G]_0}{K_a}}$$

Nach Einsetzen von

$$[H] = [H]_0 - [HG] \text{ und } [G] = [G]_0 - [HG]$$

in die Gleichgewichtsgleichung

$$K_a = \frac{[HG]}{[H][G]}$$

ergibt sich durch Auflösen nach  $[HG]$  folgende Gleichung:

$$[HG] = \frac{1}{2} \left( [G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a} \right) - \sqrt{\frac{1}{4} \left( [G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a} \right)^2 - [G]_0 [H]_0}$$

Durch Vernachlässigen der freien Gastverschiebung, da diese unerheblich ist, kann die obige Gleichung vereinfacht werden:

$$Y = Y_H f_H + Y_{HG} f_{HG}$$

Mit  $f_{HG} = \frac{[HG]}{[H]_0}$  und  $f_H = \frac{[H]}{[H]_0}$  ergibt sich durch Ersetzen von  $[H] = [H]_0 - [HG]$ :

$$Y = Y_H \frac{[H]_0 - [HG]}{[H]_0} + Y_{HG} \frac{[HG]}{[H]_0}$$

bzw.

$$Y = Y_H + (Y_{HG} - Y_H) \frac{[HG]}{[H]_0}$$

$$\Delta Y = Y_{\Delta HG} \frac{[HG]}{[H]_0}$$

Durch die Einführung von

$$\Delta Y = Y - Y_H = \Delta\delta = \delta_{obs} - \delta_0$$

und den Sättigungsshift

$Y_{\Delta HG} = Y_{HG} - Y_H = \Delta\delta_{max} = \delta_{max} - \delta_0$  ergibt sich folgende Gleichung:

$$\Delta\delta = \frac{\Delta\delta_{max}}{[H]_0} \left( \frac{1}{2} \left( [G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a} \right) - \sqrt{\frac{1}{4} \left( [G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a} \right)^2 - [G]_0[H]_0} \right)$$

Diese Gleichung enthält nun zwei unbekannte Größen, zum einen die Assoziationskonstante  $K_a$  und zum anderen den Sättigungsshift  $\Delta\delta_{max}$ . Der Sättigungsshift kann aus den aufgenommenen NMR-Daten auf unterschiedliche Weise bestimmt werden. Eine Möglichkeit wäre sich den beiden unbekannten Größen durch einen iterativen Fit an die gemessene Kurve anzunähern. Eine andere Möglichkeit ist die Methode des linearen Fits. Dabei werden die Daten nach der *Benesi-Hildebrand*-Gleichung aufgetragen und linear ausgewertet.

$$\frac{1}{\Delta\delta} = \frac{1}{\Delta\delta_{max} K_a [G]} + \frac{1}{\Delta\delta_{max}}$$

Dabei entspricht der Achsenabschnitt  $b = \frac{1}{\Delta\delta_{max}}$ .

Die lineare Auswertung hat aber den großen Nachteil, dass sie nur für  $[G] \gg [H]$  gilt. Hier wird also eine Näherung gemacht, die die berechneten Assoziationskonstanten leicht verfälscht.

Die hier angewendete Auswertungsmethode beruht auf einer nicht-linearen Regression der Daten. Hierbei wird  $\Delta\delta$  gegen die Gastkonzentration aufgetragen. Der resultierende Graph wird an die Gleichung

$$y = \frac{x}{ax + b}$$

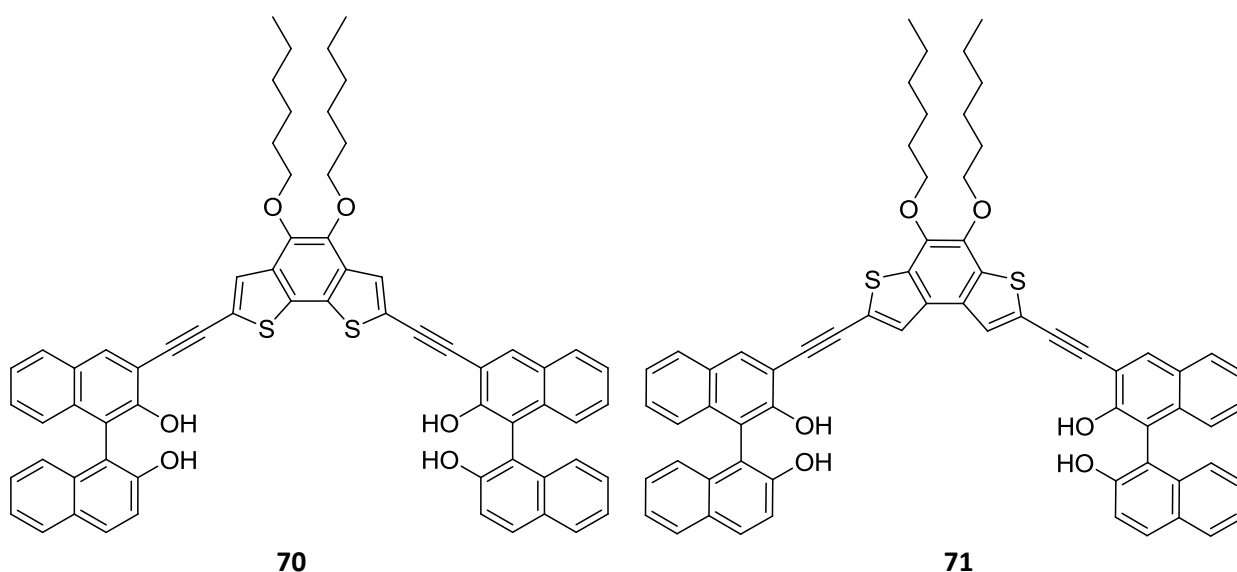
(Hyperbola Mod) angepasst. Aus dem Parameter  $a$  kann nun der Sättigungsshift  $\Delta\delta_{max}$  berechnet werden. Es gilt  $a = \frac{1}{\Delta\delta_{max}}$ . Mit bekanntem Sättigungsshift hat die obige Gleichung nur noch eine Unbekannte, die Assoziationskonstante  $K_a$ . Die Gleichung wird nun nach  $K_a$  umgestellt und die Assoziationskonstante berechnet.

$$K_a = \frac{\Delta\delta_{max}\Delta\delta}{(\Delta\delta - \Delta\delta_{max})([H]_0\Delta\delta - [G]_0\Delta\delta_{max})}$$



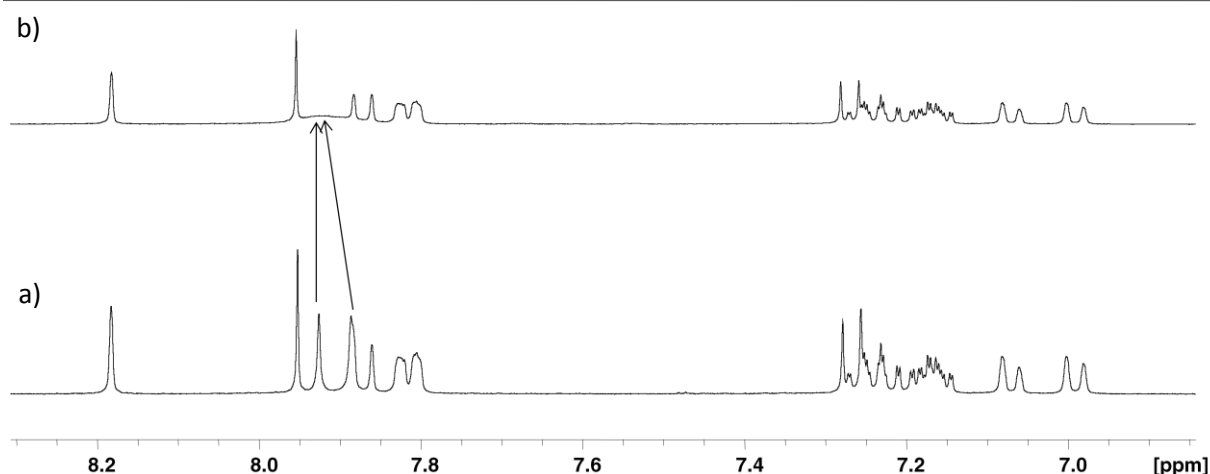
## 5.2 Qualitative Auswertung der Erkennungsexperimente

Bevor quantitative Berechnungen der Wirt-Gast Bindungseigenschaften durchgeführt werden können, erfolgen qualitative Untersuchungen in Hinsicht auf das Erkennungsvermögen der Rezeptoren. Da aus der Literatur bekannt ist, dass auch Rezeptoren, die nur das einfache BINOL als Erkennungseinheit tragen Kohlenhydrate erkennen können, wurden diese Experimente zunächst mit den folgenden Verbindungen durchgeführt (Abb. 5. 1).



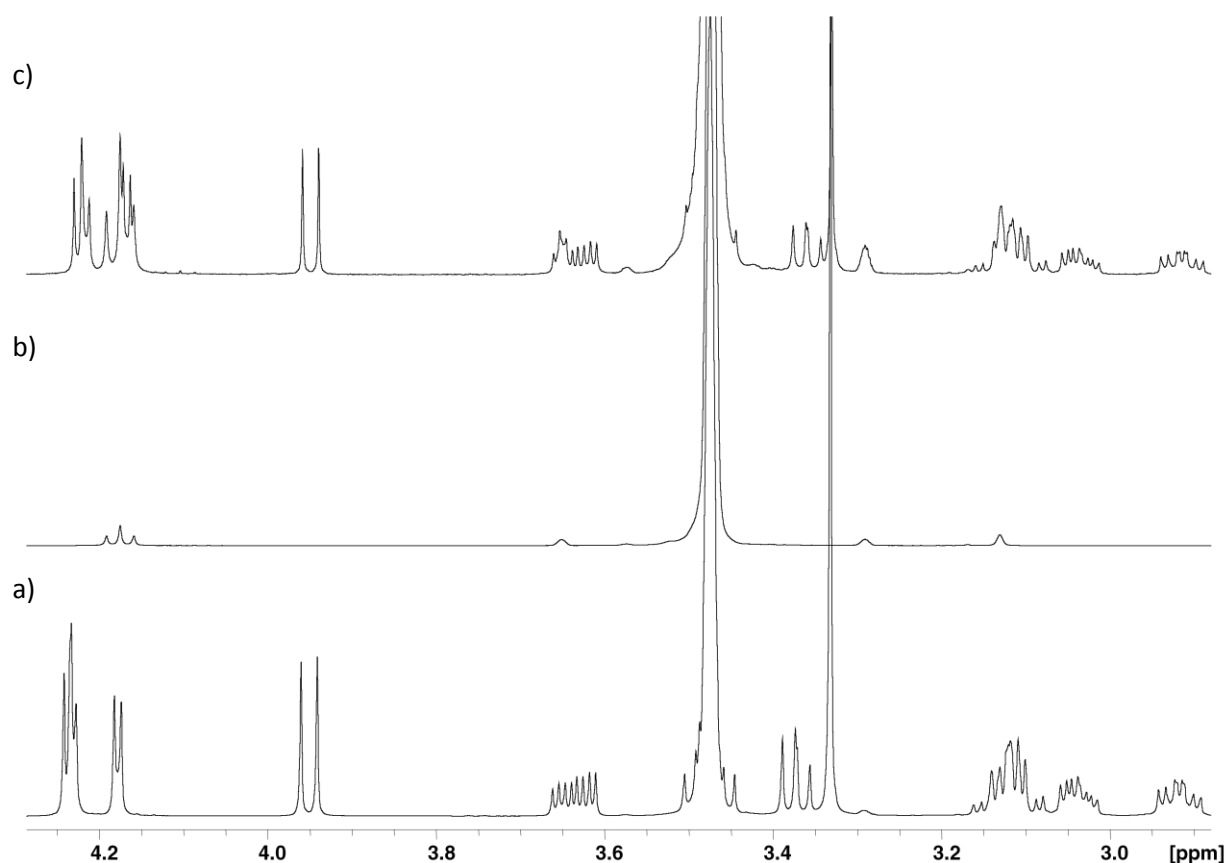
**Abb. 5. 1** Rezeptoren mit verschiedenen Benzodithiophenisomeren und BINOL als Erkennungseinheit.

Dazu werden  $^1\text{H}$ -NMR-Messungen von dem reinen Rezeptor, dem reinen Zucker und dem Rezeptor mit einem zehnfachen Überschuss an Zucker aufgenommen und verglichen. Hierbei kommt es vor allem auf die Verschiebung der Rezeptor-Signale an, die eine positive Kohlenhydraterkennung anzeigt. Ist die Verschiebung groß genug, scheint dieses Vorgehen geeignet zu sein, um auch quantitative Experimente im Sinne einer Bindungstitration durchzuführen. Die ersten Erkennungsexperimente wurden in deuteriertem THF, einem nur relativ schwach kompetitiven Lösungsmittel, durchgeführt.



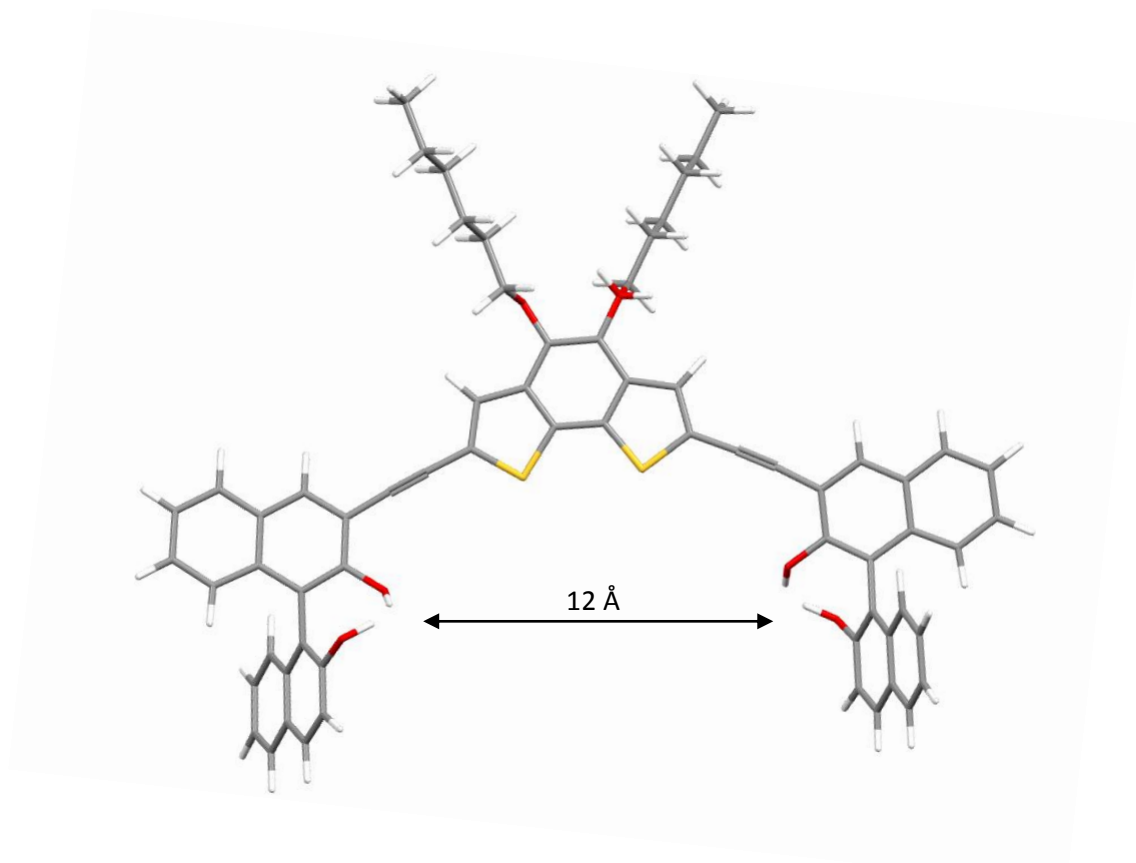
**Abb. 5. 2**  $^1\text{H}$ -NMR Erkennungsexperiment mit (S,S)-**71** und *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid in deuteriertem THF, 400 MHz, RT; (a) 1mM (S,S)-**71**, b) 1mM (S,S)-**71** + 10mM *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid).

Beim Vergleich der beiden NMR-Spektren fallen keine großen Unterschiede bei 7.93 und 7.86 ppm auf. Die Hydroxyfunktionen des BINOLs sind im reinen Rezeptorspektrum als scharfe Peaks und im Erkennungsexperiment als ein breites Signal bei 7.93 ppm zu sehen. Diese Unterschiede reichen für eine NMR-Titration nicht aus. Auch im Zuckerbereich des Spektrums (Abb. 5. 3) sind keine größeren Shifts der Protonensignale erkennbar, was auch nicht zu erwarten wäre, da der Zucker im großen Überschuss eingesetzt wurde. Auch hier verändern sich vor allem die Signale der Hydroxyfunktionen des Zuckers. Die Wechselwirkung zwischen Rezeptor und Gast könnte durch den Wassergehalt der Zucker, welche hygroskopisch sind, beeinflusst werden. Dies könnte erklären, warum nur die Hydroxygruppen des Rezeptors und des Zuckers im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum verändert sind, da diese vom Wasser solvatisiert werden und dadurch eine Wechselwirkung zwischen Wirt und Gast erschwert wird.



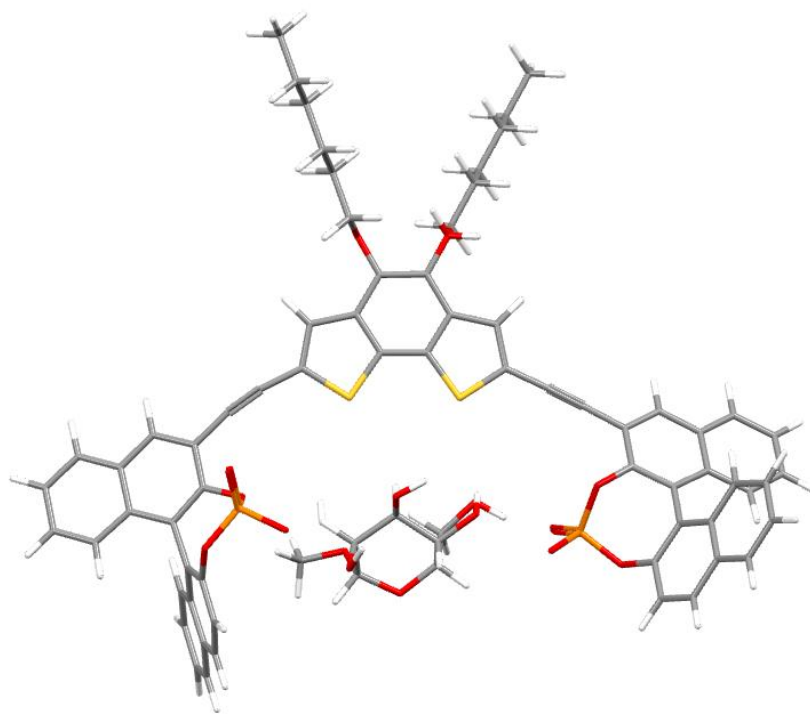
**Abb. 5. 3** Zuckerbereich des  $^1\text{H}$ -NMR-Experiments in deuteriertem THF, 400 MHz, RT; (a) 1mM (S,S)-**71**, b) 10mM *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid, c) 1mM (S,S)-**71** + 10mM *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid).

Durch die Berechnung der Struktur mit *Spartan* (PM3 minimiert) konnte eine Größe der Bindungstaschen von ca. 12 Å ermittelt werden (Abb. 5. 4). Dies ist eigentlich zu groß für die Aufnahme eines einzelnen Monosaccharids, für das eine Bindungstaschengröße von ca. 9 Å ideal ist.



**Abb. 5. 4** Mit *Spartan* PM3 minimierte Struktur des Rezeptors (S,S)-**70** mit BINOL als Erkennungseinheit.

Da die Wechselwirkungen zwischen dem Zucker und dem Rezeptor offensichtlich nicht stark genug sind, sollte die Wirt-Gast-Bindung durch das Einführen von anionischen Phosphatgruppen verbessert werden. Wie im Syntheseteil bereits beschrieben wurde, können die Phosphatgruppen anionische Wasserstoffbrückenbindungen zu den Alkoholfunktionen der Kohlenhydrate ausbilden, welche in nicht sehr kompetitiven Lösungsmitteln stärker als die neutralen Wasserstoffbrückenbindungen sind. Ein weiterer Vorteil ist die damit einhergehende Verkleinerung der Bindungstasche, deren Dimensionen besser zu einem Monosaccharid passen sollten.<sup>[33]</sup>

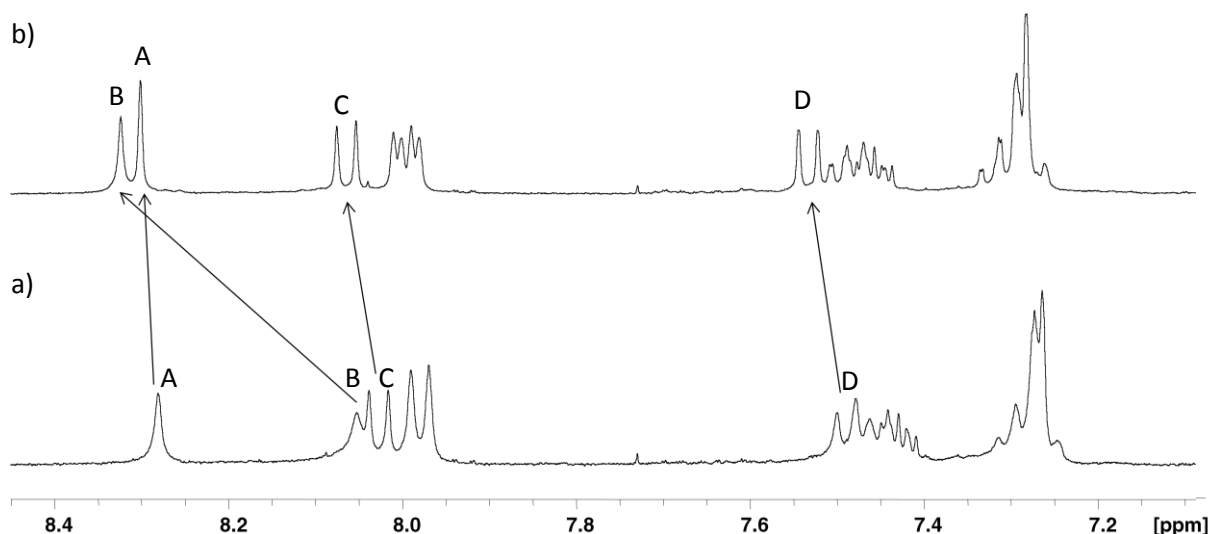


**Abb. 5. 5** Mit *Spartan* PM3 minimierte Struktur des Rezeptors (S,S)-**82** mit Methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid als Gast.

In Abb. 5. 5 ist eine mit *Spartan* PM3 minimierte Rezeptorstruktur von **82** mit einem Methylpyranosid dargestellt. Anhand der Grafik ist zu sehen, dass der Zucker sehr gut in die Bindungstasche passt. Diese hat eine Größe von ca. 9 Å, was für die Erkennung von Monosacchariden eine passende Größe ist. Beim Betrachten der modellierten Struktur sollte man sich jedoch stets bewusst sein, dass die Rezeptorstruktur vergleichsweise flexibel ist und die hier gezeigte Struktur sicher nur eine von vielen möglichen Konformationen des Rezeptors und der noch größeren Vielfalt an möglichen relativen Orientierungen von Rezeptor und Gast ist; so dass sie allenfalls als vielversprechender Anhaltspunkt oder Hilfsmittel zum Design angesehen werden sollte. Mit der so modifizierten Rezeptorstruktur wurden die qualitativen NMR-Experimente dann wiederholt.

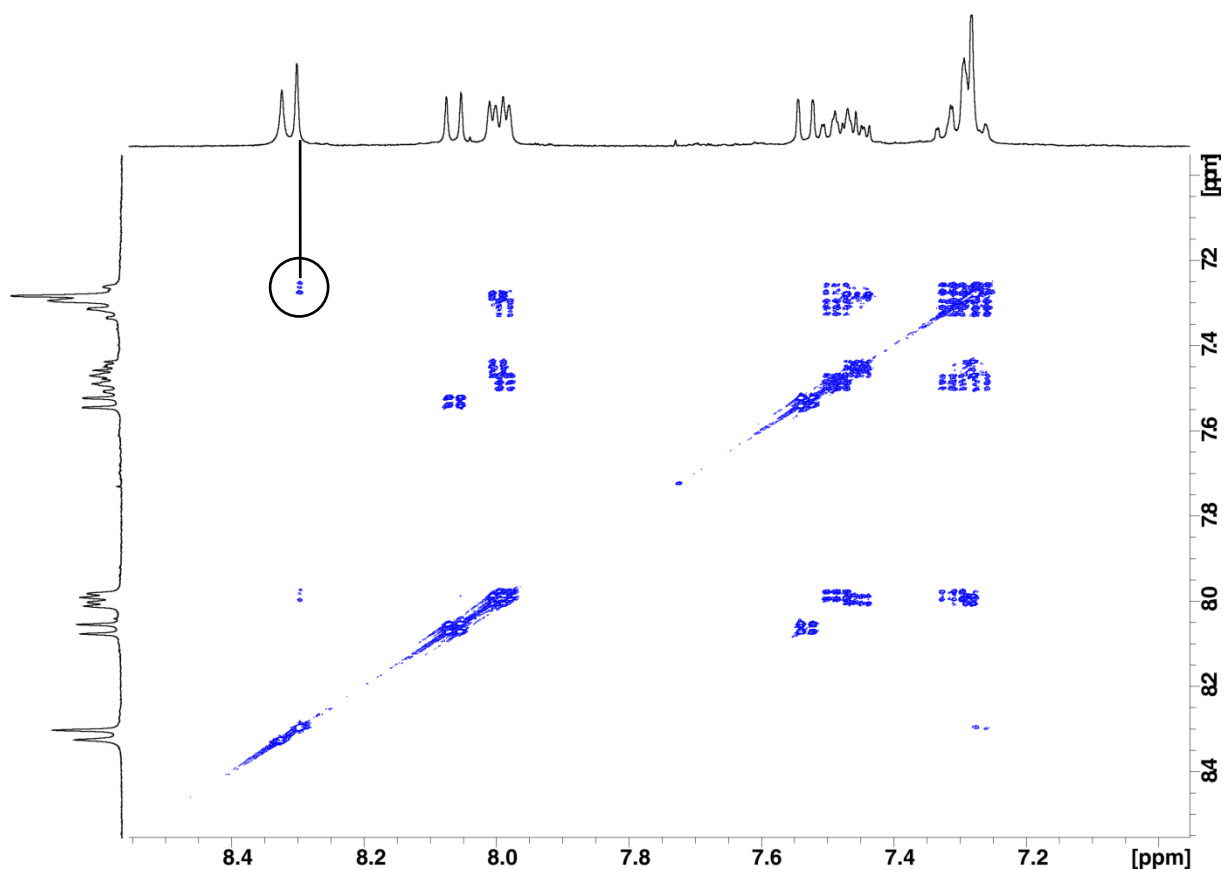
Zunächst wurden NMR-Spektren in deuteriertem Chloroform aufgenommen, da sich der Rezeptor gut in diesem Lösungsmittel löst, was zu komplexen nicht auswertbaren Spektren führte. Die weiteren NMR-Spektren und Untersuchungen wurden in deuteriertem Acetonitril durchgeführt, da dies neben Chloroform in der Literatur häufig verwendet wird und somit eine gute Vergleichbarkeit mit Literaturbeispielen liefert. Ein weiterer Vorteil von Acetonitril

als Lösungsmittel ist, dass es als aprotisches und polares Lösungsmittel die Kationen gut solvatisiert und die Anionen somit für eine Wirt-Gast-Wechselwirkung zur Verfügung stehen.

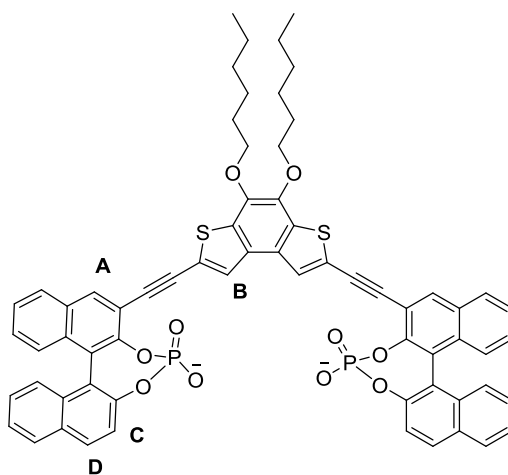


**Abb. 5. 6** Qualitatives  $^1\text{H}$ -NMR-Experiment mit dem Rezeptor (S,S)-**88** und *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid in deuteriertem Acetonitril, 400 MHz, RT; (a) 1mM (S,S)-**88**, b) 1mM (S,S)-**88** + 10mM *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid).

Die Abb. 5. 6 zeigt das Resultat des NMR-Experiments mit dem Rezeptor (S,S)-**88** und *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid als Gast. Das Spektrum a) wurde vom reinen Rezeptor und das Spektrum b) vom Erkennungsexperiment aufgenommen. Beim Vergleich der beiden Spektren fallen sofort deutliche Unterschiede ins Auge. Die markierten Protonen A, C und D weisen bereits einen deutlichen Signal-Shift auf. Der gravierendste Unterschied ist aber bei Proton B zu erkennen. Dessen Signal wird durch die Wechselwirkung mit dem Monosaccharid offensichtlich stark tieffeldverschoben. Es ist nun interessant herauszufinden, um welches Proton der Rezeptorstruktur es sich handelt. Da sowohl das Signal von Proton A als auch das von B ein Singulett ist, kann es sich hierbei nur um die isolierten H-Atome am BINOL oder am Thiophenring handeln. Ein H,H-COSY kann durch die entsprechenden (Fern)-Kopplungen des BINOL-Protons mit den anderen BINOL-Signalen Aufschluss darüber geben, welches Proton welches ist. In Abb. 5. 7 ist zu sehen, dass das Proton A mit den BINOL-Protonen koppelt und damit dem Singulett am BINOL zugeordnet werden kann. Somit kann das am deutlichsten verschobene Signal des Protons B dem einzelnen Wasserstoffatom am Thiophenring zugewiesen werden.



**Abb. 5. 7**  $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY NMR-Experiment des Rezeptors (S,S)-**88** mit *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid in deuteriertem Acetonitril, 500 MHz, RT.



**Abb. 5. 8** In der Struktur **88** markierte Protonen A, B, C und D.

Hier sind die Effekte durch die Wirt-Gast-Wechselwirkung also wie erhofft sehr viel größer, so dass im Folgenden quantitative Bindungsstudien zur Ermittlung von Bindungskonstanten durchgeführt wurden.

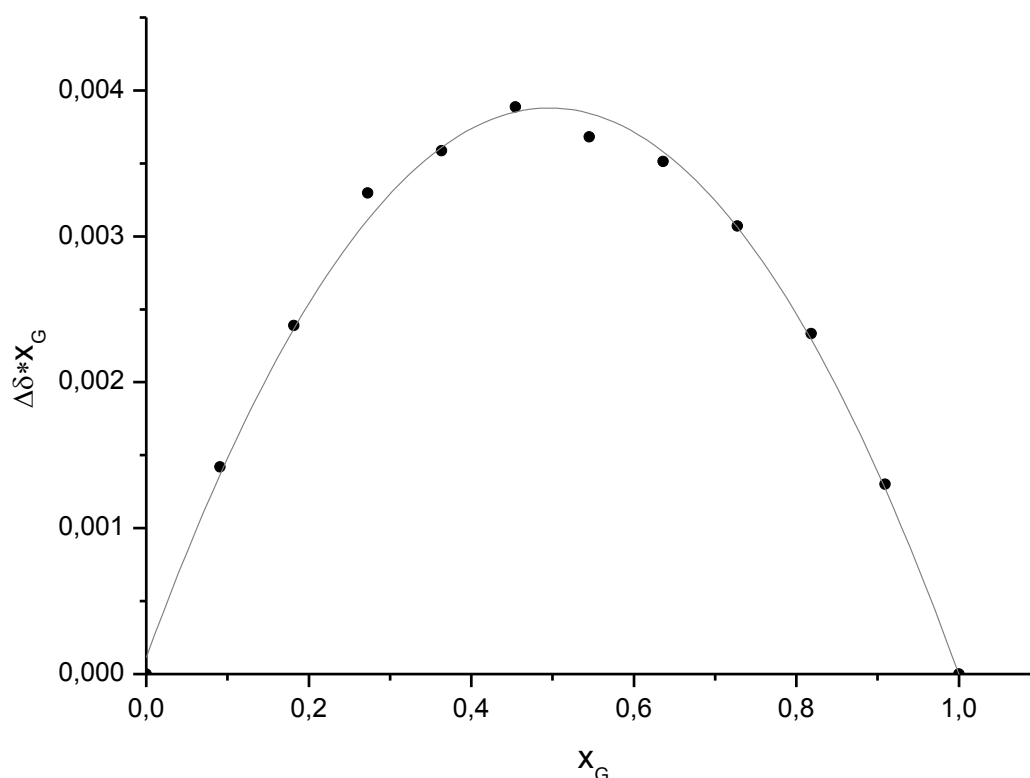
### 5.3 Quantitative Auswertung der Erkennungsexperimente

Aus den qualitativen Untersuchungen der Erkennungsexperimente mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie ist bekannt, dass der Phosphat-Rezeptor mit Monosacchariden so stark wechselwirkt, dass es zu einer deutlichen Verschiebung der Signale kommt. Da nur ein Signalsatz beobachtet wird, handelt es sich um einen gemittelten Signalsatz, bei dem der Austausch der Gastmoleküle in Bezug auf die NMR-Zeitskala schnell erfolgt. Dies macht es notwendig NMR-Titrationsen zur Bestimmung von Bindungskonstanten durchzuführen, bei denen die Konzentration des Wirtes konstant gehalten und die Konzentration des Gastes variiert wird, um aus dem erhaltenen Sättigungsshift die Bindungskonstante mittels mathematischer Verfahren ableiten zu können. Für die mathematische Auswertung, aber auch für ein molekulares Verständnis der Erkennungsvorgänge, ist es zunächst wichtig die Stöchiometrie richtig zu bestimmen.

Da die Rezeptoren nur eine Bindungstasche besitzen, ist die Wahrscheinlichkeit recht hoch, dass es sich um einen 1:1-Komplex handelt. Um das allerdings experimentell auch zu verifizieren, wurde eine Job-Plot-Analyse durchgeführt.

Das Job-Plot-Experiment wurde exemplarisch mit dem Rezeptor (S,S)-**82** und Methyl- $\beta$ -D-glucopyranosid durchgeführt. Die Gesamtkonzentration von  $c_{\text{ges}} = 0.55 \text{ mM}$  wurde in allen Proben gleichgehalten und nur die Molenbrüche verändert. Die zu beobachtende Größe war in diesem Fall der NMR-Shift des anomeren Protons des Monosaccharids. Diese Differenz in der Verschiebung multipliziert mit dem Molenbruch des Gastes wurde gegen den Molenbruch des Gastes aufgetragen und folgende Kurve erhalten:





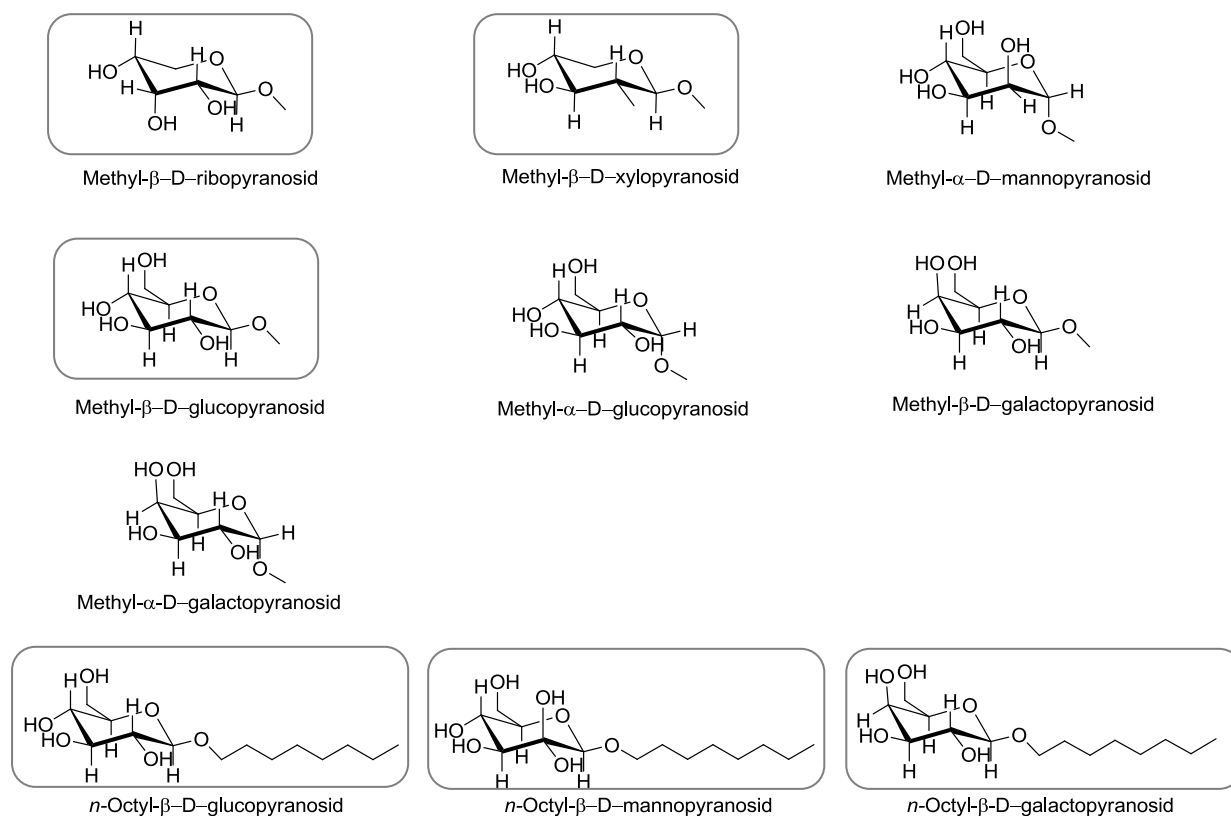
**Abb. 5. 9** Job-Plot-Auftragung des Rezeptors 82 mit Methyl- $\beta$ -D-glucopyranosid. Gesamtkonzentration  $c = 0.55$  mM.

Da das Maximum der Kurve bei einem Molenbruch von  $x_G = 0.5$  liegt, handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um einen Wirt-Gast-Komplex mit einem 1:1-Stöchiometrieverhältnis.

Die Job-Plot-Analyse liefert so einen guten Hinweis auf eine 1:1-Stöchiometrie, bei einer insgesamt jedoch schwachen Bindung werden höhere Stöchiometrien in diesem Experiment nicht immer offenkundig.

Auf dieser Grundlage wurden dann Bindungskonstanten der Komplexe mit unterschiedlichen Zuckern bestimmt. Es wurden sowohl Methyl- als auch Octylglycoside verwendet. Die strukturelle Veränderung der Methylglucoside zu den natürlichen Sacchariden ist geringer, weshalb sich diese zum Vergleich anbieten. Die Octylglycoside eignen sich aufgrund ihrer Amphiphilie und Tendenz zur Selbstaggregation eigentlich nicht für Wirt-Gast-Bindungsstudien. Wegen ihrer guten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln haben sich die Octylglycoside aber leider als Standard in der Kohlenhydraterkennungs-Chemie etabliert.

Um Vergleiche mit Literaturrezeptoren und deren Bindungsvermögen ziehen zu können, ist es daher notwendig Octylglycoside als Gäste zu verwenden. Folgende D-konfigurierte Monosaccharide standen zur Verfügung:



**Abb. 5. 10** Für Erkennungsexperimente zur Verfügung stehende D-Glycoside. Die in Acetonitril löslichen Monosaccharide sind umrandet.

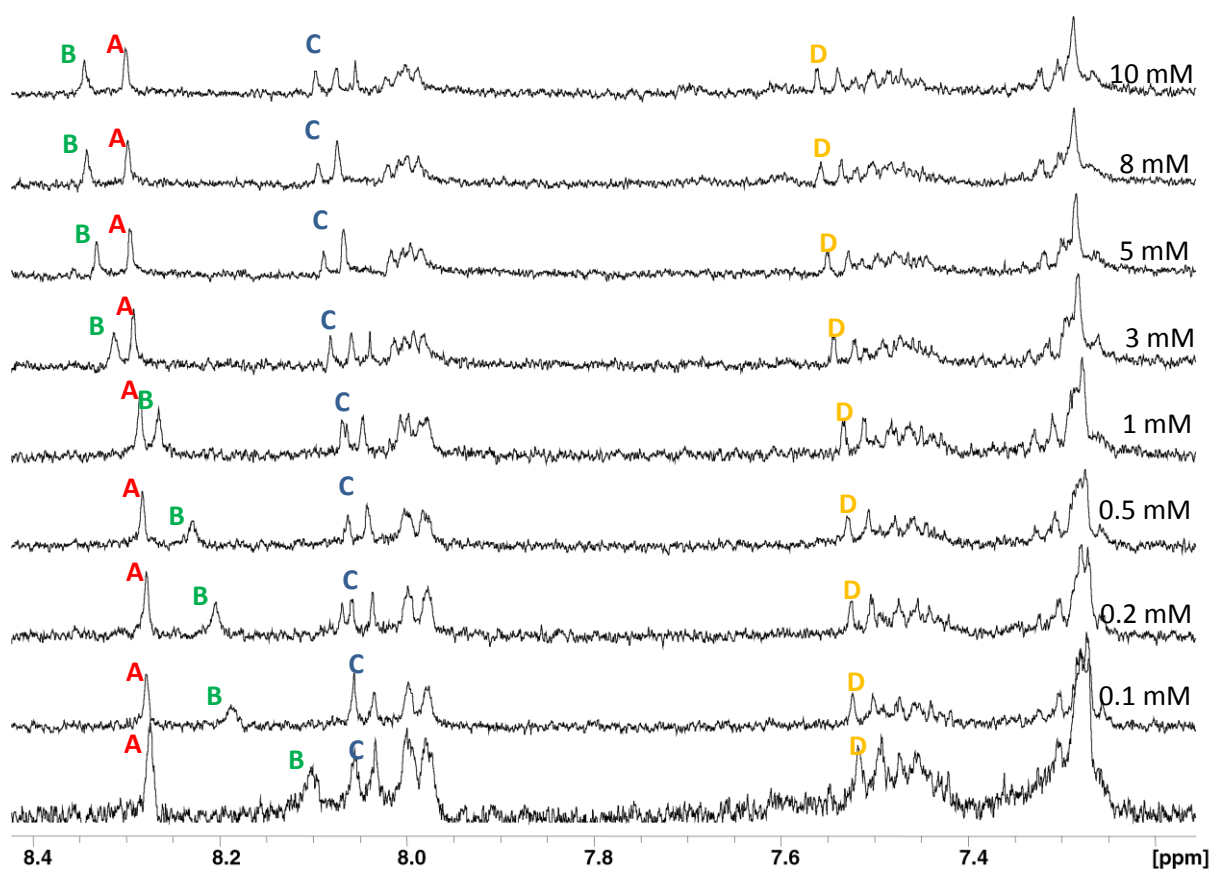
Es wurden auch Untersuchungen des Bindungsverhaltens mit Hilfe von UV/Vis-Titrationsen durchgeführt. Bei dieser Titration konnte allerdings keine kontinuierliche Veränderung der Absorptionsbanden korrelierend mit der Erhöhung der Gastkonzentration beobachtet werden. Vermutlich wirkt sich die Wechselwirkung des Rezeptors mit dem Gast zu wenig auf das konjugierte  $\pi$ -System des Chromophors aus, um eine starke Veränderung der Absorptionsbanden hervorzurufen.

Eine Voraussetzung für die Durchführung von NMR-Titrationsen ist, dass sich sowohl der Wirt als auch der Gast vollständig im deuterierten Lösungsmittel lösen. Die qualitativen NMR-Untersuchungen wurden bereits in deuteriertem Acetonitril durchgeführt. Acetonitril ist relativ polar und kann als Wasserstoffbrückenakzeptor fungieren, weshalb eine

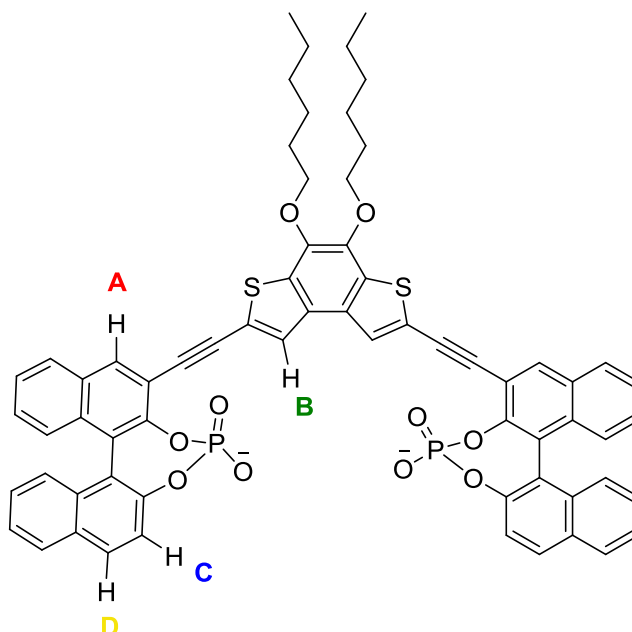
Verschiebung der NMR-Signale des Wirtes auf eine relativ starke Wechselwirkung mit dem Gast hindeutet. Daher wurde dieses Lösungsmittel auch für die quantitativen Untersuchungen verwendet. Da sich aber nicht alle oben aufgeführten Zucker gut genug in Acetonitril lösen, konnten nur von einem Teil der Gäste NMR-Titrationsen in diesem Lösungsmittel realisiert werden. Die in Acetonitril löslichen Zucker sind in Abb. 5. 10 umrandet. Mit den übrigen Zuckern wurden Extraktionsexperimente durchgeführt.

## 5.4 Erkennungsexperimente mit dem Rezeptor **88**

Bei der folgenden NMR-Titration des Rezeptors **88** wurde die Rezeptorkonzentration mit  $[H]_0 = 0.1$  mM konstant gehalten und die Gastkonzentration von  $[G]_0 = 0.1$  mM bis  $[G]_0 = 10$  mM in mehreren Schritten erhöht. Als Lösungsmittel wurde in allen NMR-Experimenten deuteriertes Acetonitril verwendet, wenn nicht anders angegeben. In der folgenden Grafik ist die NMR-Titration von Rezeptor (S,S)-**88** mit *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid dargestellt. Bei den Protonen A, B, C und D (in Abb. 5. 12 markiert) ist wieder die deutliche, bereits in den qualitativen NMR-Experimenten beobachtete, Verschiebung der NMR-Signale erkennbar. Die Experimente wurden jeweils mit den (S,S)- und den (R,R)-Verbindungen durchgeführt.



**Abb. 5. 11**  $^1\text{H}$ -NMR-Titration von (S,S)-**88** mit *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid in deuteriertem Acetonitril, 400 MHz, RT;  $[(S,S)\text{-88}] = 0.1$  mM,  $[n\text{-Octyl-}\beta\text{-D-galactopyranosid}] = 0.1$  mM – 10 mM.

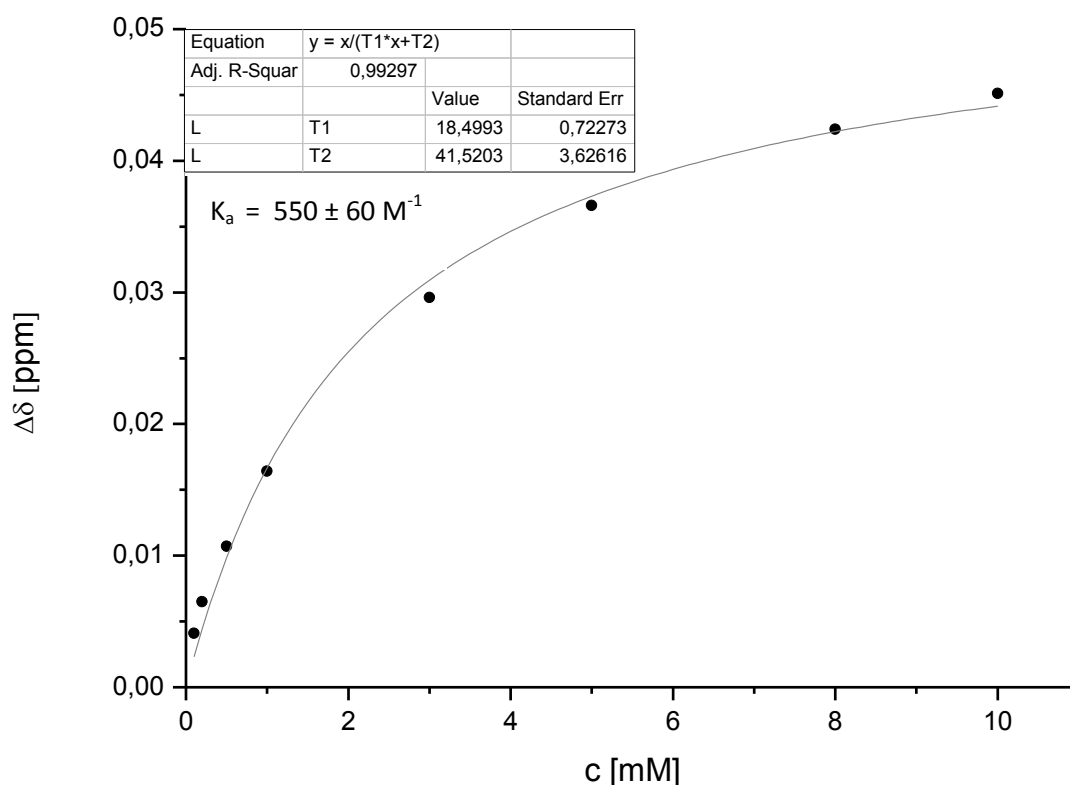


**Abb. 5. 12** In der Struktur des Rezeptors **88** markierte Protonen A, B, C, D.

Bei allen Bestimmungen der Bindungskonstanten aus NMR-Titrationsen wurde das Proton C zur Auswertung herangezogen, da dieses eine gute Auflösung hat. Wird das Signal des Protons B in dem NMR-Experiment in Abb. 5. 11 verfolgt, so wird deutlich, dass dieses einen anderen Titrations-Verlauf als die Signale der Protonen A, C und D hat. Im Kapitel der qualitativen Auswertung wurde bereits ermittelt, dass es sich um das einzelne Proton am Thiopherring handelt. Bisher konnte das Verhalten des Protons B noch nicht erklärt werden.

Der Unterschied in der Verschiebung, also das  $\Delta\delta$  wird gegen die Konzentration des Gastes aufgetragen. Dadurch wird die Kurve in **Abb. 5. 13** erhalten. Diese wird an die folgende Funktion angepasst, woraus sich der Sättigungsshift ergibt.

$$y = \frac{x}{ax + b}$$



**Abb. 5. 13** Experimentell ermittelte Titrationspunkte und die durch nicht-lineare Regression erhaltene Titrationskurve der NMR-Titration von (S,S)-**88** mit *n*-Octyl-β-D-galactopyranosid (Proton C).

Durch Einsetzen der nun bekannten Größen in die folgende Gleichung wird die Bindungskonstante berechnet.

$$\Delta\delta = \frac{\Delta\delta_{\max}}{[H]_0} \left( \frac{1}{2} \left( [G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a} \right) - \sqrt{\frac{1}{4} \left( [G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a} \right)^2 - [G]_0[H]_0} \right)$$

In der folgenden Tabelle sind die so berechneten Bindungskonstanten auf Basis der Verschiebungen des Signals des Protons C von beiden Enantiomeren des Rezeptors **88** (Abb. 5. 12) für die verschiedenen Zucker aufgeführt. Bei der analogen Analyse der Verschiebungen der Signale für das Proton D konnten Werte in der gleichen Größenordnung bestimmt werden. Generell wird für eine NMR-Bindungstitration ein Fehler von 10% angenommen, welcher als Summe der Abweichungen beim Einwiegen, Abmessen der Volumina, Kalibrations- und Ableseungenauigkeiten in den NMR-Spektren und

Verunreinigungen abgeschätzt wird. Eine Angabe von Werten  $K_a \leq 10 \text{ M}^{-1}$  besagt, dass in diesen Fällen keine Bindungskonstante berechnet werden konnte, da der Unterschied in der Verschiebung der Signale so gering ist, dass er unter die Ablesegenauigkeit der NMR-Verschiebungen fällt.

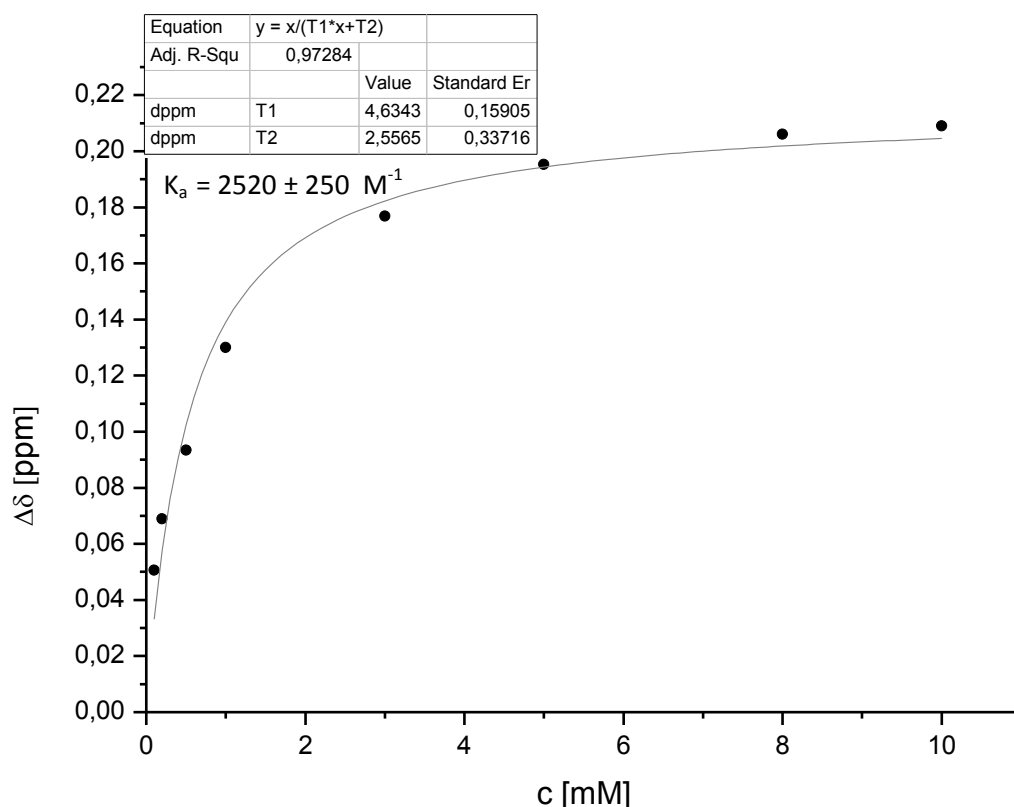
Zucker	$K_a [\text{M}^{-1}]$	$K_a [\text{M}^{-1}]$
	(S,S)- <b>88</b>	(R,R)- <b>88</b>
Methyl- $\beta$ -D-ribofuranosid	$80 \pm 10$	$240 \pm 30$
Methyl- $\beta$ -D-xylofuranosid	$270 \pm 30$	$660 \pm 70$
Methyl- $\beta$ -D-glucopyranosid	$490 \pm 50$	$550 \pm 60$
<i>n</i> -Octyl- $\beta$ -D-glucopyranosid	$1150 \pm 120$	$1560 \pm 160$
<i>n</i> -Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid	$550 \pm 60$	$590 \pm 60$
<i>n</i> -Octyl- $\beta$ -D-mannopyranosid	$50 \pm 5$	<10

Tab. 1 NMR-Titrationsen des Rezeptors **88** mit verschiedenen Zuckern.

Um die 1:1-Stöchiometrie zusätzlich experimentell zu untermauern, kann man die Ergebnisse der Bindungstitrationen auch mit verschiedenen stöchiometrischen Modellen analysieren und die graphische Übereinstimmung von modellierten und experimentellen Titrationskurven prüfend gegenüberstellen. Dazu wurden die Experimente mit einem Programm von Prof. Hirose nach einem 1:1- und einem 2:1-Modell ausgewertet.<sup>[110]</sup> Die dadurch ermittelten Ergebnisse zeigten, dass bei allen berechneten Bindungskonstanten nach dem 2:1-Gast-Rezeptor-Modell die zweite Bindungskonstante höchstens ein Achtel der ersten Bindungskonstante beträgt. Bei einer nicht-kooperativen Bindung zweier Gastmoleküle würde die zweite Bindungskonstante mindestens einem Viertel der ersten Bindungskonstante entsprechen.<sup>[48]</sup> Somit kann die zweite Bindungskonstante vernachlässigt werden, da es vermutlich nur bei einem sehr hohen Überschuss an Gast überhaupt zu einer zweiten Wirt-Gast-Wechselwirkung kommt. Außerdem zeigen die Fehlerquotienten der 1:1-Regressionskurven mit Werten zwischen 0.96 und 0.99, dass die Auswertung nach dem 1:1-Modell auf die durchgeführten NMR-Titrationsen gut anwendbar ist.

Teilweise kann auch die Titrationskurve des Protons B gefittet werden, allerdings weicht der Verlauf der Kurve meist stärker vom Fit ab (Abb. 5. 14). Da die auf dieser Grundlage

berechneten Werte für die Bindungskonstante aber viel höher liegen als die der anderen Protonen, wurden die Werte der Protonen C und D zum Vergleich herangezogen. Für die Titration des Rezeptors (S,S)-**88** mit *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid wurde für das Proton B zum Beispiel eine Bindungskonstante von  $K = 2520 \text{ M}^{-1}$  berechnet, was ungefähr dem fünffachen Wert der mittels Proton C berechneten Bindungskonstante entspricht. Wodurch diese Abweichung der Bindungskonstanten entsteht, kann bisher nicht erklärt werden.

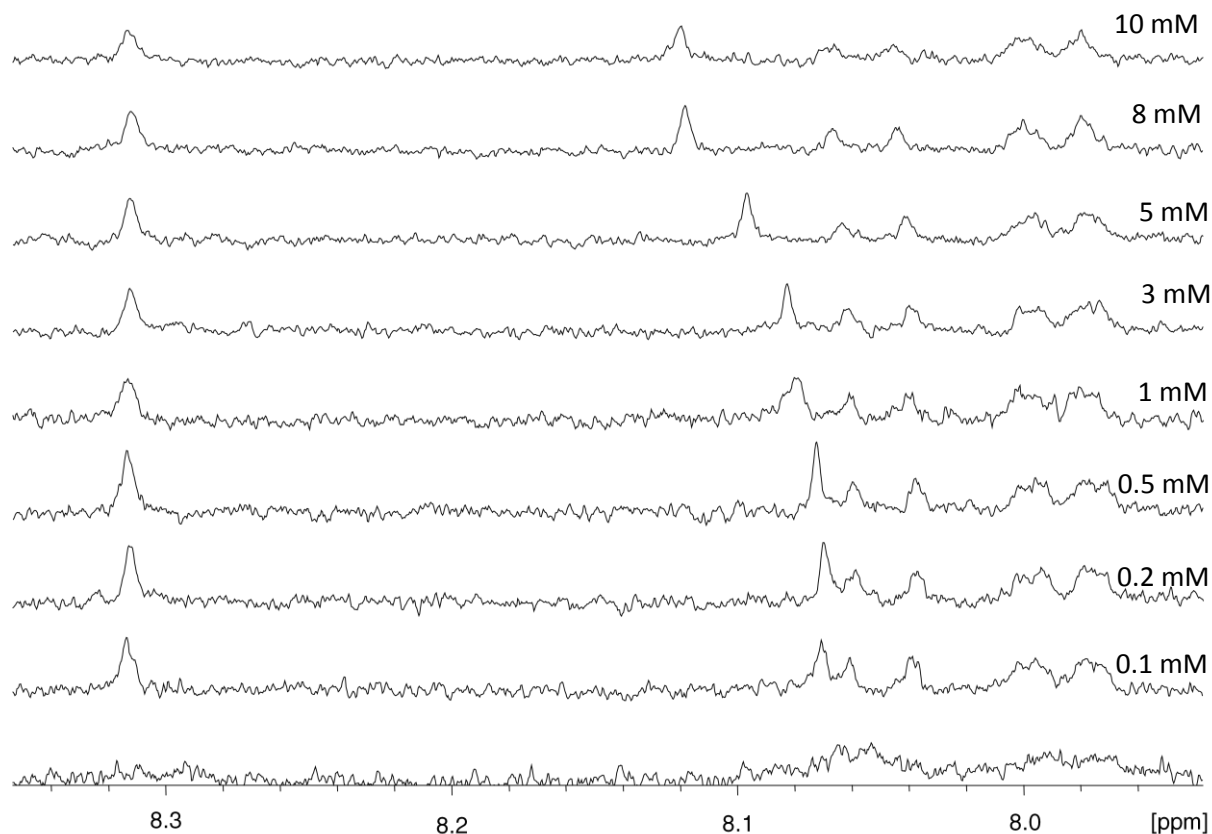


**Abb. 5. 14** Experimentell ermittelte Titrationspunkte und die durch nicht-lineare Regression erhaltene Titrationskurve der NMR-Titration von (S,S)-**88** mit *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid (Proton B).

Desweiteren wurde eine NMR-Titration mit dem Lösungsmittelgemisch Acetonitril/ Methanol 9:1 durchgeführt, wie in Abb. 5. 15 gezeigt. Da es sich bei Methanol um ein sehr polares, protisches Lösungsmittel handelt, ist das Erkennungsverhalten in diesem Lösungsmittel sehr interessant, da es dem natürlichen wässrigen Milieu näher kommt. Der Kurvenverlauf im NMR-Experiment zeigt eine deutliche Verschiebung des Protons B, aber eine nur ganz geringe Veränderung der übrigen Protonen. Daraus kann geschlossen werden, dass durchaus eine Erkennung stattfindet, diese jedoch viel schwächer als in reinem



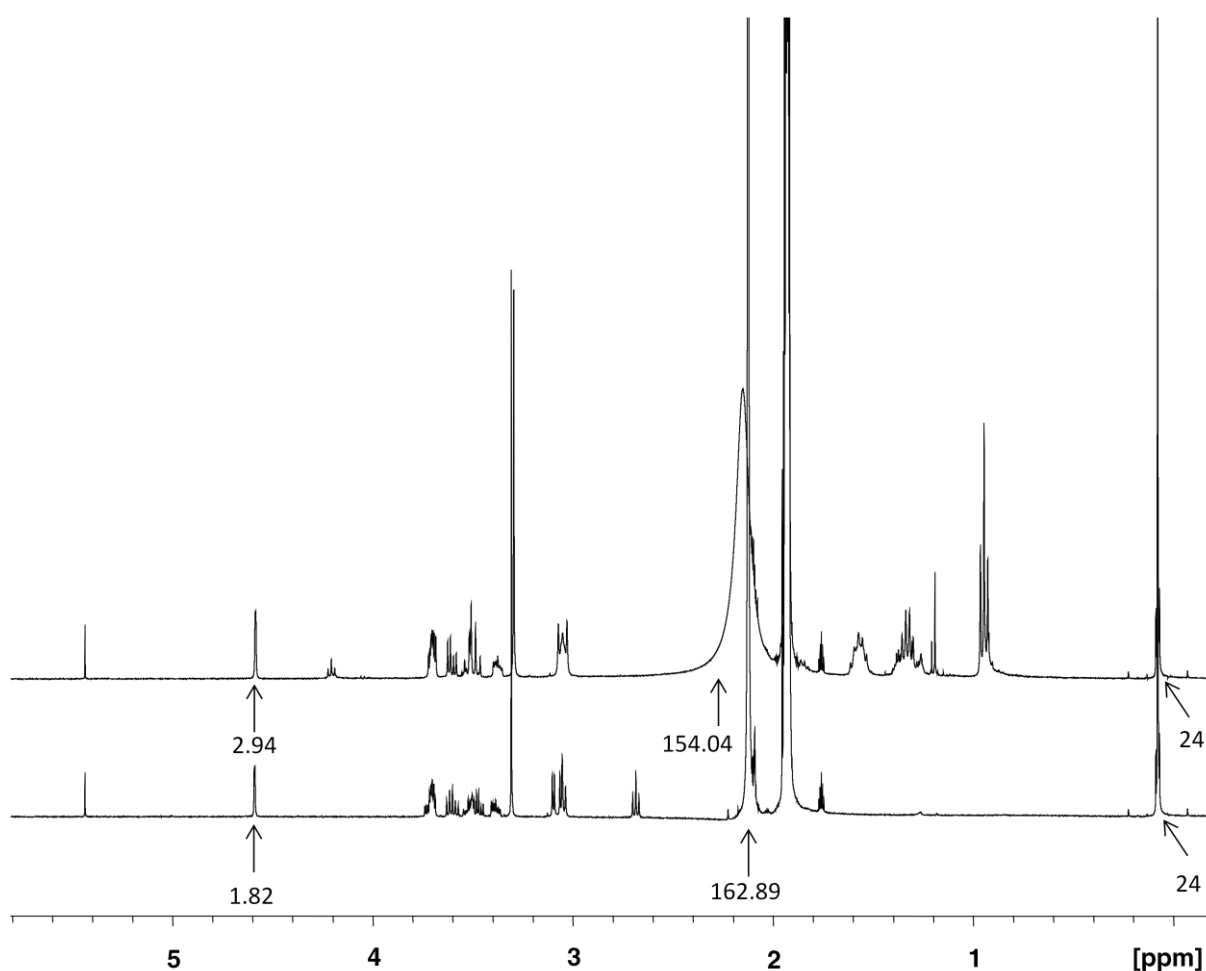
Acetonitril ist. Aus dieser Titrationskurve konnte eine Bindungskonstante von  $K = 22 \text{ M}^{-1}$  für das Proton B ermittelt werden. Das bedeutet, dass die Wechselwirkung zwischen dem Rezeptor und dem Zucker durch das sehr polare Methanol, was die Phosphate viel besser solvatisieren kann, deutlich geschwächt wird.



**Abb. 5. 15**  $^1\text{H}$ -NMR-Titration von (R,R)-**88** mit *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid in deuteriertem Acetonitril/Methanol 9:1, 400 MHz, RT; [(S,S)-**88**] = 0.1 mM, [*n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid] = 0.1 mM – 10 mM.

### 5.4.1 Extraktionsexperimente

Mit den übrigen Zuckern (siehe Abb. 5. 10), die nicht in Acetonitril löslich sind, wurden Extraktionsexperimente durchgeführt. Das bedeutet, dass in einer Probe eine gesättigte Lösung mit Bodensatz des entsprechenden Zuckers in Acetonitril im NMR-Spektrometer vermessen wurde und im Vergleich dazu eine Probe, die die gleiche Menge an Zucker und zusätzlich noch 0.125  $\mu\text{mol}$  des Rezeptors enthält. Beide Proben enthalten auch noch 0.25  $\mu\text{mol}$  Octamethylcyclotetrasiloxan als Standard. Die Signale beider Spektren werden gegen die 24 Protonen des Standards integriert. Bei einem erfolgreichen Extraktionsexperiment sollte sich in der Rezeptor-Lösung mehr Zucker lösen als in der reinen Zuckerlösung. In Abb. 5. 16 sind beispielhaft die beiden NMR-Spektren eines Extraktionsexperiments gezeigt.



**Abb. 5. 16** Extraktionsexperiment von (R,R)-**82** mit Methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid in deuteriertem Acetonitril, 400 MHz, RT. Oben: 0.25 mM (R,R)-**82** + Methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid, unten: Methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid.

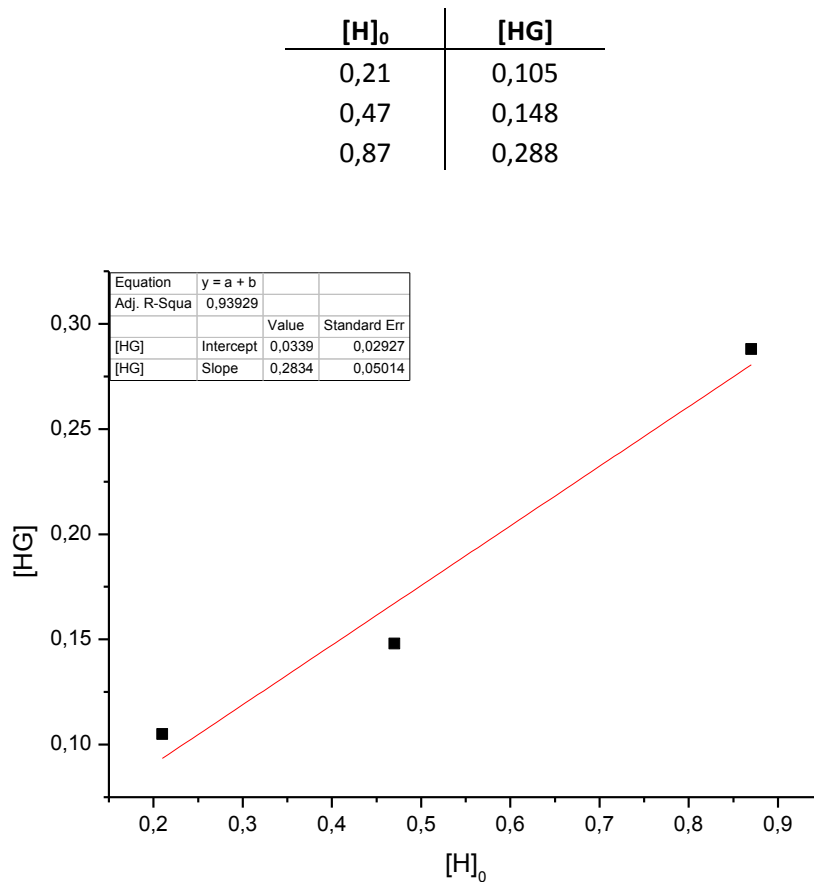
Die Gleichgewichtskonstante kann prinzipiell direkt aus dem Reaktionsgleichgewicht berechnet werden.

$$K_a = \frac{[HG]}{[H][G]}$$

Die Konzentration des Standards ist mit 0.5 mM in allen Proben konstant. Das Integral des Standards mit 24 Protonen wird mit einem Protonensignal des Zuckers verglichen. Die 24 Protonen des Standards entsprechen einer Konzentration von 0.5 mM. Das Integral des Zuckersignals der Referenzprobe beträgt in diesem Fall 1.82, was dementsprechend einer Konzentration von 0.91 mM entspricht. Wird der Rezeptor zu der Lösung gegeben steigt das Integral auf 2.94, also 1.47 mM, an. Im Regelfall spiegelt die Differenz der beiden Konzentrationen die Menge an Zucker wider, die durch den Rezeptor in Lösung gebracht wird, also die Wirt-Gast-Konzentration [HG]. In diesem Fall ist der Unterschied aber  $\Delta Z = 0.56$  mM. Bei der Wirt-Gast-Bindung nach einem 1:1-Stöchiometrie-Modell sollte eigentlich nicht mehr Zucker in die Lösung transportiert werden als Rezeptor vorhanden ist. In diesem Fall sollte die Wirt-Gast-Konzentration [HG] also maximal 0.25 mM betragen. In dem oben gezeigten Beispiel wurde aber eine Differenz von  $\Delta Z = 0.56$  mM bestimmt, was ungefähr der doppelten Konzentration entspricht. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass mehr als ein Äquivalent des Zuckers transportiert wird. In diesem Fall müsste dann mindestens ein 2:1-Modell, wenn nicht sogar ein 3:1-Modell zur Berechnung der Bindungskonstanten herangezogen werden. Dass die Zucker in dem Lösungsmittel schlecht löslich sind, besagt gleichzeitig, dass die Zucker-Moleküle schlecht solvatisiert werden. Dies bedeutet, dass die Lösungsmittelmoleküle in diesem Fall nicht so stark in Konkurrenz zu der Wirt-Gast-Wechselwirkung stehen, wie es bei den NMR-Titrationsen, wo die Zucker komplett gelöst sind, der Fall ist. Zum Einen könnte dies ein Lösungsansatz zur Erklärung des Transports von mehr als einem Äquivalent Zucker in die Rezeptorlösung sein, zum Anderen sind die Ergebnisse der Extraktionsexperimente nicht direkt mit den Bindungskonstanten der NMR-Titrationsen vergleichbar.

In einem weiteren Extraktionsexperiment des Rezeptors (S,S)-**82** mit Methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid wurden Experimente mit unterschiedlichen Rezeptorkonzentrationen durchgeführt, um weitere Hinweise auf die Stöchiometrie des Wirt-Gast-Komplexes zu erhalten. In diesem Fall wurde weniger als ein Äquivalent des Zuckers transportiert. Handelt

es sich wie angenommen um einen 1:1-Komplex, sollte die graphische Auftragung der Wirt-Gast-Konzentration  $[HG]$  gegen die Wirtkonzentration  $[H]_0$  eine Gerade ergeben.



**Abb. 5. 17** Auftragung der Wirt-Gast-Konzentration gegen die Ausgangskonzentration des Rezeptors.

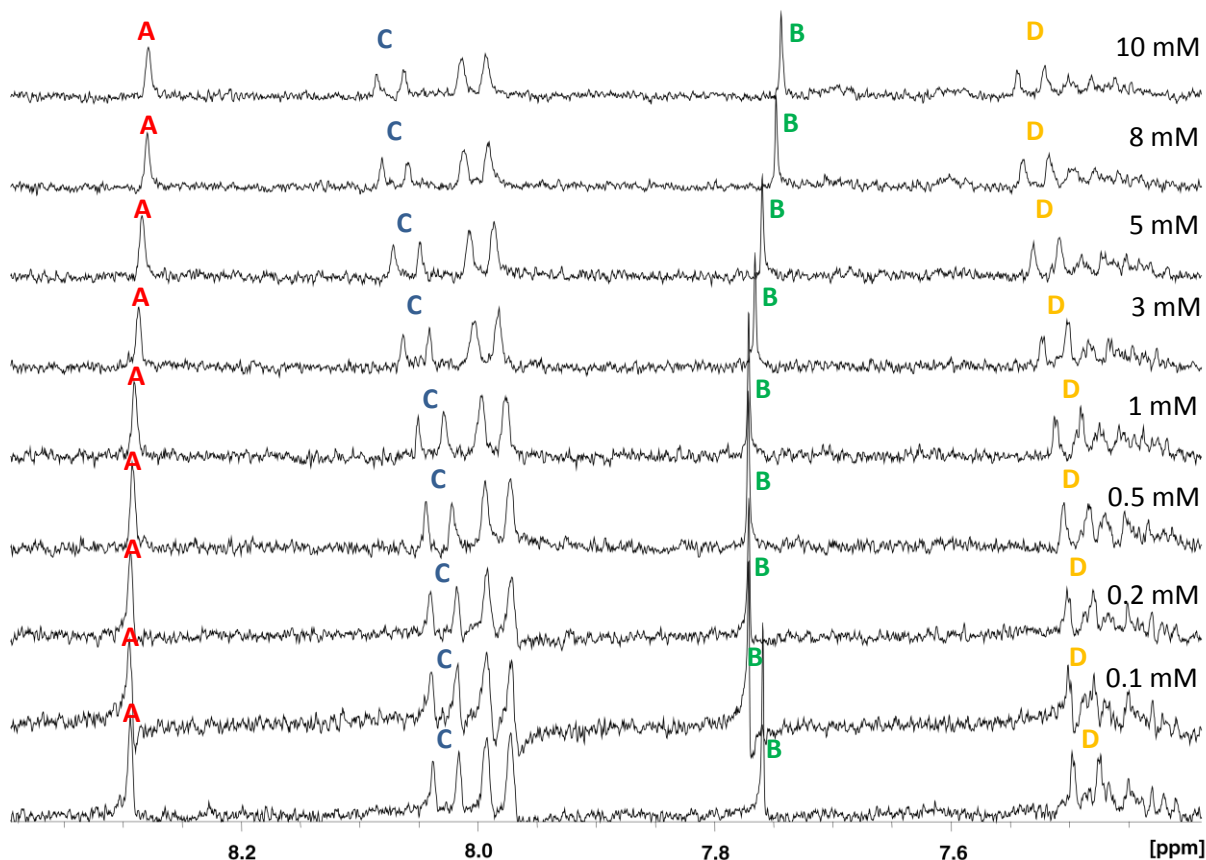
Die in Abb. 5. 17 dargestellte Grafik zeigt, dass die Auftragung der Werte linear ausgewertet werden könnte, was auf das Vorhandensein einer 1:1-Bindungssituation hinweisen würde.

In Abb. 5. 16 ist neben den schon beschriebenen Integralen der Signale des Zuckers und des Standards auch das Integral des Wassersignals gezeigt. Diese Integrale sind immer ungefähr um den Faktor Hundert höher als die der Zuckersignale, was zeigt, dass sowohl durch das verwendete Acetonitril, als auch durch den Zucker und den Rezeptor Wasser in die Proben gelangt. Daher konnte auch nicht immer sichergestellt werden, dass der Wasseranteil in der Lösung mit Rezeptor und in der Referenzprobe gleich ist. Hier kommt es durchaus zu Abweichungen von bis zu 30  $\mu\text{mol}$  Wasser, was bei einer Rezeptormenge von 0.125  $\mu\text{mol}$  einen großen Einfluss ausüben kann. Selbst bei geringen Abweichungen der Wassermengen in den Proben ist dies verglichen mit der Rezeptorkonzentration immer noch ein gewaltiger Wert. Das Wasser könnte zum Einen die Löslichkeit des Zuckers und zum Anderen den Wirt-

Gast-Erkennungsprozess beeinflussen. Da das Acetonitril den Zucker schlecht löst, sollte das Lösungsmittel im Erkennungsprozess auch keine allzu große Konkurrenz zur Bindung des Gastes darstellen. Welche Konkurrenzeffekte hier genau auftreten, ist nicht bekannt. Welchen Einfluss das Wasser auf die Zuckererkennung und die Löslichkeit des Zuckers hat ist ebenfalls ungewiss. Die Versuche müssten unter trockenen Bedingungen wiederholt werden. Daher wurde auf die weitere Verwendung der aus den Extraktionsexperimenten bestimmten Werte verzichtet.

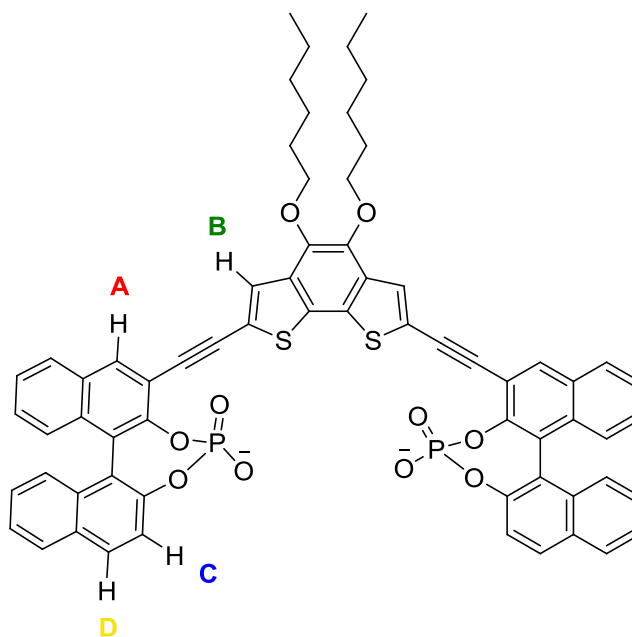
## 5.5 Erkennungsexperimente mit dem Rezeptor **82**

Die NMR-Titrationsen wurden mit dem Rezeptor **82** ebenfalls nach dem gleichen Prinzip durchgeführt. Exemplarisch für diese Titrationskurven ist der Rezeptor (S,S)-**82** mit *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid als Gast gezeigt.



**Abb. 5. 18**  $^1\text{H}$ -NMR-Titration von (S,S)-**82** mit *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid in deuteriertem Acetonitril, 400 MHz, RT; [(S,S)- **82**] = 0.1 mM, [*n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid] = 0.1 mM – 10 mM.

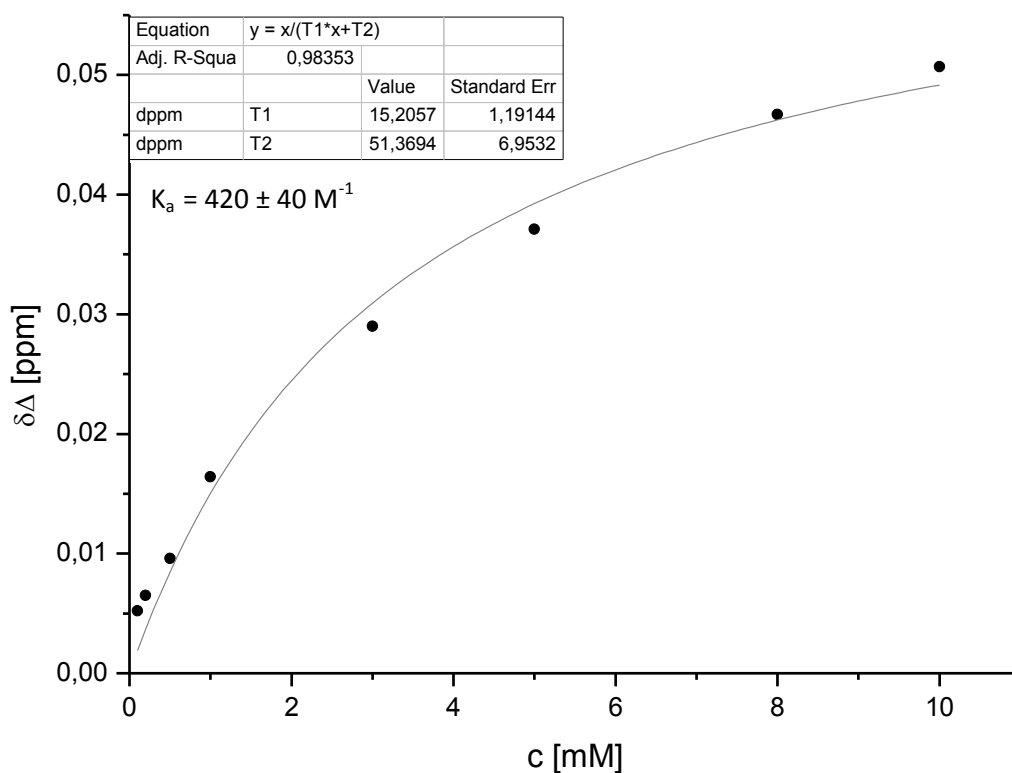
Die entsprechenden Protonen wurden in der Rezeptorstruktur markiert.



**Abb. 5. 19** In der Struktur markierte Protonen A, B, C, D des Rezeptors **82**.

Im Fall des Rezeptors **82** ist es einfach die Verschiebung der Signale zu verfolgen, da sich Proton A und B nicht überschneiden. Es ist wieder eine deutliche Verschiebung der Signale A, C und D in einem für eine NMR-Titration typischen Kurvenverlauf zu sehen.

Auch hier wurde wieder das Proton C zur Auswertung herangezogen. Die Auswertung und die mathematische Anpassung der Titrationskurven der Protonen C sind in der folgenden Grafik beispielhaft für die Erkennung von *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid gezeigt.



**Abb. 5. 20** Experimentell ermittelte Titrationspunkte und die durch nicht-lineare Regression erhaltene Titrationskurve der NMR-Titration von (S,S)-**82** mit *n*-Octyl-β-D-galactopyranosid (Proton C).

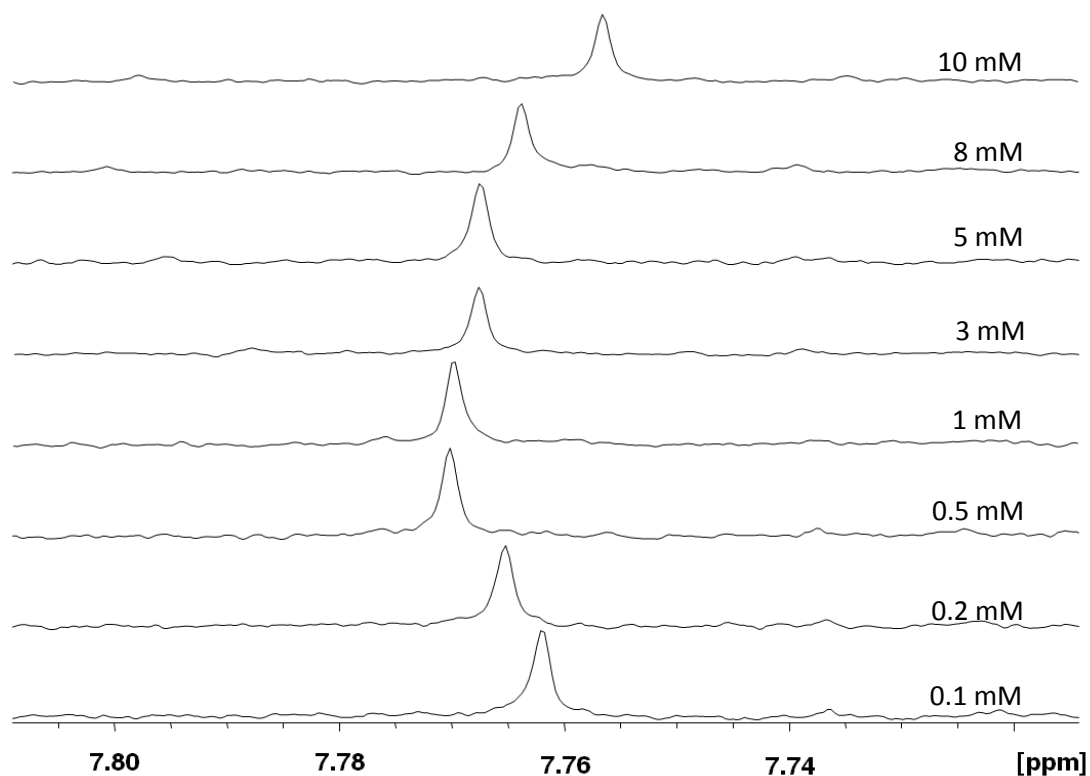
In der folgenden Tabelle sind die Bindungskonstanten für die enantiomerenreinen Rezeptoren (S,S)-**82** und (R,R)-**82** für die in Acetonitril löslichen Zucker angegeben. Die Werte werden mit einer Fehlerabweichung von ungefähr 10% angegeben.

Zucker	$K_a \text{ [M}^{-1}\text{]}$	$K_a \text{ [M}^{-1}\text{]}$
	(S,S)- <b>82</b>	(R,R)- <b>82</b>
Methyl-β-D-ribopyranosid	$480 \pm 50$	$100 \pm 10$
Methyl-β-D-xylopyranosid	$100 \pm 10$	$120 \pm 10$
Methyl-β-D-glucopyranosid	$490 \pm 50$	$450 \pm 50$
<i>n</i> -Octyl-β-D-glucopyranosid	$270 \pm 30$	$700 \pm 70$
<i>n</i> -Octyl-β-D-galactopyranosid	$420 \pm 40$	$280 \pm 30$
<i>n</i> -Octyl-β-D-mannopyranosid	<10	<10

**Tab. 2** NMR-Titrationen des Rezeptors **82** mit verschiedenen Zuckern.



Auch hier ist der Kurvenverlauf des Protons B wieder ungewöhnlich. Die Kurve dieses Wasserstoffsignals hat einen weiteren Wendepunkt, was eine quantitative Auswertung schwierig macht. Beim Rezeptor **82** kann die Titrationskurve mit den bekannten Modellen nicht erklärt und ausgewertet werden. Dies wird bei dem folgenden Ausschnitt aus der NMR-Titration mit Methyl- $\beta$ -D-glucopyranosid deutlich (Abb. 5. 21). Der Kurvenverlauf erinnert ganz grob an eine 1:2 Wirt-Gast-Wechselwirkung.



**Abb. 5. 21**  $^1\text{H}$ -NMR-Titration von (R,R)-**82** mit Methyl- $\beta$ -D-glucopyranosid in deuteriertem Acetonitril, 400 MHz, RT;  $[(\text{R,R})\text{-82}] = 0.1 \text{ mM}$ ,  $[\text{Methyl-}\beta\text{-D-glucopyranosid}] = 0.1 \text{ mM} - 10 \text{ mM}$  (Proton B).

Auch für den Rezeptor **82** wurden exemplarisch für zwei Titrationsen die Bindungskonstanten nach dem 2:1-Modell mit Hilfe eines Programms von *Prof. Hirose* ausgewertet. Hierbei konnte eindeutig ermittelt werden, dass  $K_1 > 4K_2$  gilt und somit die Gültigkeit eines 2:1-Bindungsmodells für diese Wirt-Gast-Erkennungsprozesse ausgeschlossen werden. Daher wurden alle NMR-Titrationsen nach dem 1:1 Wirt-Gast-Bindungsmodell bestimmt.

## 5.6 Auswertung der Erkennungsexperimente

Alle Erkennungsexperimente wurden mit beiden Enantiomeren des Rezeptors **88** und **82** durchgeführt. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der NMR-Titrationsen.

Zucker	$K_a$ [ $M^{-1}$ ] (R,R)- <b>88</b>	$K_a$ [ $M^{-1}$ ] (S,S)- <b>88</b>	$K_a$ [ $M^{-1}$ ] (R,R)- <b>82</b>	$K_a$ [ $M^{-1}$ ] (S,S)- <b>82</b>
Methyl- $\beta$ -D-ribofuranosid	$240 \pm 30$	$80 \pm 10$	$100 \pm 10$	$480 \pm 50$
Methyl- $\beta$ -D-xylofuranosid	$660 \pm 70$	$280 \pm 30$	$120 \pm 10$	$100 \pm 10$
Methyl- $\beta$ -D-glucopyranosid	$550 \pm 60$	$490 \pm 50$	$450 \pm 50$	$490 \pm 50$
<i>n</i> -Octyl- $\beta$ -D-glucopyranosid	$1560 \pm 160$	$1150 \pm 120$	$700 \pm 70$	$270 \pm 30$
<i>n</i> -Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid	$590 \pm 60$	$550 \pm 60$	$280 \pm 30$	$420 \pm 40$
<i>n</i> -Octyl- $\beta$ -D-mannopyranosid	<10	$50 \pm 5$	<10	<10

**Tab. 3** Übersichtstabelle über alle durchgeführten Erkennungsexperimente.

- Beim Betrachten der Tab. 3 fallen zunächst die geringen Bindungskonstanten des *n*-Octyl- $\beta$ -D-mannopyranosids auf. Lediglich im Falle der Erkennung mit dem Rezeptor (S,S)-**88** konnte überhaupt eine Bindungskonstante bestimmt werden. In allen anderen Titrationsen mit diesem Zucker war die Wirt-Gast-Bindung zu schwach, um die entsprechende Bindungskonstante zu berechnen, da die Verschiebung der Signale im NMR-Spektrum so gering war, dass sie unter die Ableseungenauigkeit fällt.
- Die Ribose- und Xylosederivate werden im Allgemeinen nur moderat gebunden ( $100 < K < 300 M^{-1}$ ). Dabei gibt es jedoch interessanterweise für jeden Rezeptor einen Ausreißer. Der Rezeptor (R,R)-**88** bindet das Methyl- $\beta$ -D-xylofuranosid und der Rezeptor (S,S)-**82** das Methyl- $\beta$ -D-ribofuranosid vergleichsweise gut. Die beiden Zucker scheinen also unterschiedlich in den jeweiligen Bindungstaschen orientiert zu sein, was die bevorzugte Bindung der unterschiedlichen Stereoisomere erklären könnte.

- Die Bindungskonstanten für den Rezeptor **88** sind im Mittel höher als die Bindungskonstanten für **82**. Die Bindungstasche von **88** ist im Vergleich zu **82** aufgrund des unterschiedlichen Winkels zwischen den Thiophenringen etwas enger, was für die Erkennung der hier verwendeten Monosaccharide günstiger zu sein scheint.
- Die Octylpyranoside werden im Allgemeinen besser gebunden als die Methylpyranoside. Dabei bietet sich ein Vergleich des Methyl- $\beta$ -D-glucopyranosids mit dem *n*-Octyl- $\beta$ -D-glucopyranosid an, da der strukturelle Unterschied lediglich in der Länge der Seitenkette besteht. Bei beiden Enantiomeren des Rezeptors **88** wird die Octyl-Verbindung ungefähr drei Mal besser gebunden als das Methylderivat. Bei dem Rezeptor **82** kann für die (S,S)-Verbindung kein Unterschied und für die (R,R)-Verbindung eine geringfügig bessere Bindung des Methyl- $\beta$ -D-glucopyranosids festgestellt werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die glycosidisch verknüpften Seitenketten an der Bindung des Zuckers beteiligt sein müssen oder zumindest einen erheblichen Einfluss auf die Orientierung des Zuckers in der Bindungstasche haben müssen.
- Das Bindungsverhalten des Rezeptors **88** gegenüber Monosacchariden ist mit (R,R) konfiguriertem BINOL besser als mit dem (S,S)-konfigurierten (Tab. 4). Hierbei fällt wieder das *n*-Octyl- $\beta$ -D-mannopyranosid aus der Reihe, bei dessen Erkennung mit dem (S,S)-Rezeptor eine höhere Bindungskonstante bestimmt wurde. Bei einigen Zuckern ist aber auch gar keine Enantioselektivität zu erkennen. Die Quotienten aus den Bindungskonstanten für den (R,R)-Rezeptor und den (S,S)-Rezeptor sind in Tab. 4 gezeigt. Die höchsten Enantioselektivitäten sind bei der Erkennung von Methyl- $\beta$ -D-ribopyranosid zu sehen. Hier ist die Erkennung des R-Enantiomers ungefähr dreimal so gut wie die des S-Enantiomers. Aufgrund dieses Ergebnisses kann die Vermutung angestellt werden, dass die D-Zucker besser mit dem (R,R)-Enantiomer dieses Zuckers wechselwirken. Im Fall des *n*-Octyl- $\beta$ -D-mannopyranosids ist die Selektivität mit 1:5 zwar noch größer, aufgrund der geringen und nicht exakt bestimmbaren Werte für die Bindungskonstante soll dieser Wert hier aber nicht überbewertet werden.

Zucker	$K_a$ [ $M^{-1}$ ] (R,R)-88	$K_a$ [ $M^{-1}$ ] (S,S)-88	Enantioselektivität R/S
Methyl- $\beta$ -D-ribopyranosid	240 $\pm$ 24	80 $\pm$ 8	3.0
Methyl- $\beta$ -D-xylopyranosid	660 $\pm$ 66	280 $\pm$ 28	2.4
Methyl- $\beta$ -D-glucopyranosid	550 $\pm$ 55	490 $\pm$ 49	1.1
<i>n</i> -Octyl- $\beta$ -D-glucopyranosid	1560 $\pm$ 156	1140 $\pm$ 114	1.4
<i>n</i> -Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid	590 $\pm$ 59	550 $\pm$ 55	1.1
<i>n</i> -Octyl- $\beta$ -D-mannopyranosid	<10	50 $\pm$ 5	0.2

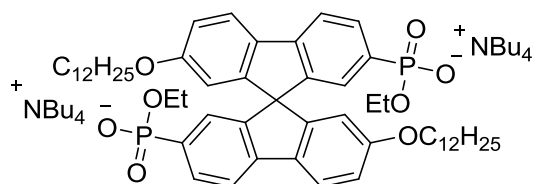
**Tab. 4** Erkennungsexperimente der beiden Enantiomere des Rezeptors **88** (die jeweils höheren Bindungskonstanten sind hervorgehoben).

Zucker	$K_a$ [ $M^{-1}$ ] (R,R)- 82	$K_a$ [ $M^{-1}$ ] (S,S)- 82	Enantioselektivität R/S
Methyl- $\beta$ -D-ribopyranosid	100 $\pm$ 10	480 $\pm$ 50	0.2
Methyl- $\beta$ -D-xylopyranosid	120 $\pm$ 10	100 $\pm$ 10	1.2
Methyl- $\beta$ -D-glucopyranosid	450 $\pm$ 50	490 $\pm$ 50	0.9
<i>n</i> -Octyl- $\beta$ -D-glucopyranosid	700 $\pm$ 70	270 $\pm$ 30	2.6
<i>n</i> -Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid	280 $\pm$ 30	420 $\pm$ 40	0.7
<i>n</i> -Octyl- $\beta$ -D-mannopyranosid	<10	<10	1

**Tab. 5** Erkennungsexperimente der beiden Enantiomere des Rezeptors **82** (die jeweils höheren Bindungskonstanten sind hervorgehoben).

Wird der Rezeptor **82** betrachtet (Tab. 5), kann kein allgemeiner Trend beobachtet werden. Hier tritt nur bei wenigen Experimenten überhaupt eine Enantioselektivität auf. In der Tabelle sind die hervorstechenden Ergebnisse markiert. Das Methyl- $\beta$ -D-ribopyranosid wird vom (S,S)-Enantiomer ungefähr fünfmal besser gebunden, was im Vergleich zu anderen Rezeptoren eine bemerkenswerte Größe für die Enantioselektivität ist. In der Literatur sind bis dato nur Enantioselektivitäten bis zu einem Verhältnis von 5:1 bekannt, die mit dem auf

Spirobifluoren basierenden Phosphonat von Hamilton beobachtet wurden, welches *n*-Octyl- $\beta$ -glucopyranosid mit einem Selektivitätsverhältnis von 5.1:1 erkennt.<sup>[111]</sup>



**Abb. 5. 22** Hamilton-Phosphonat.<sup>[111]</sup>

Beim Vergleich der beiden Rezeptoren fällt auf, dass die Enantioselektivität des Rezeptors **82** beim Methyl- $\beta$ -D-ribopyranosid mit  $R/S = 0.2$  stärker ausgeprägt ist. Beim Rezeptor **88** mit demselben Zucker ergibt sich ein Verhältnis von  $R/S = 3$ . Die Enantioselektivität ist also genau umgekehrt. Dies deutet wieder darauf hin, dass der Zucker in den beiden Rezeptoren eine unterschiedliche relative Orientierung zu der Rezeptorstruktur haben muss und sich daraus die deutlichen Unterschiede in den Enantioselektivitäten ergeben.

- Als nächstes wurden die Bindungskonstanten hinsichtlich der Diastereoselektivität der Rezeptoren gegenüber den diastereomeren Zuckern ausgewertet. Die allgemein höheren Bindungskonstanten wurden mit dem Rezeptor **88** erreicht. Dabei ist die Wechselwirkung zwischen dem *n*-Octyl- $\beta$ -D-glucopyranosid und dem Rezeptor (R,R)-**88** mit einer Assoziationskonstante von  $K = 1560 \text{ M}^{-1}$  die Größte. Werden die Bindungskonstanten dieses Rezeptors nach der Größe geordnet, wird folgende Tabelle erhalten:

Zucker	$K_a [\text{M}^{-1}]$ (R,R)- <b>88</b>	$K_a [\text{M}^{-1}]$ (S,S)- <b>88</b>
<i>n</i> -Octyl- $\beta$ -D-glucopyranosid	$1560 \pm 160$	$1150 \pm 120$
Methyl- $\beta$ -D-xylopyranosid	$660 \pm 70$	$280 \pm 30$
<i>n</i> -Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid	$590 \pm 60$	$550 \pm 60$
Methyl- $\beta$ -D-glucopyranosid	$550 \pm 60$	$490 \pm 50$
Methyl- $\beta$ -D-ribopyranosid	$240 \pm 30$	$80 \pm 10$
<i>n</i> -Octyl- $\beta$ -D-mannopyranosid	$<10$	$50 \pm 5$

**Tab. 6** Nach der Größe sortierte Bindungskonstanten des Rezeptors **88**.

*Sanders* untersuchte das natürliche Selbstaggregationsverhalten der Monosaccharide und deren Auswirkung auf die Erkennung mit künstlichen Rezeptoren. Dabei fand er heraus, dass die Zucker, die die höchste Tendenz zur Selbstaggregation zeigen, oft schlechter von Rezeptoren gebunden werden, da durch die Selbstaggregation zusätzliche Energie aufgebracht werden muss, um mit dem Monosaccharid wechselwirken zu können.<sup>[112]</sup>

Aus den Arbeiten von *Sanders* ist folgende Tendenz der Selbstaggregation bekannt:<sup>[112]</sup>



Diese Reihenfolge spiegelt daher nicht unbedingt eine Selektivität für ein bestimmtes Zuckerepimer wider, sondern lediglich die Tendenz zur Selbstaggregation und eben keine Diastereoselektivität.

Beim Vergleich der Bindungskonstanten der *n*-Octyl-glycopyranoside scheint das Selbstaggregationsverhalten keine große Rolle zu spielen. Das *n*-Octyl- $\beta$ -D-mannopyranosid wird zwar am Schlechtesten gebunden, das Verhalten der anderen beiden Zucker ist aber genau umgekehrt. Im Unterschied zu der bekannten Tendenz beobachten wir in den durchgeführten Erkennungsexperimenten folgende Diastereoselektivität:



Wird dieses Ergebnis mit dem Rezeptor **82** verglichen, bindet das (R,R)-Enantiomer auch in diesem Fall *n*-Octyl- $\beta$ -D-glucopyranosid mit einer Bindungskonstante von  $K = 700 \text{ M}^{-1}$  am Besten. Auch die weitere Reihenfolge der Bindungskonstanten der verschiedenen Zucker stimmt bei beiden Rezeptoren überein.

Zucker	$K_a [\text{M}^{-1}]$ (R,R)- <b>88</b>	$K_a [\text{M}^{-1}]$ (S,S)- <b>88</b>	$K_a [\text{M}^{-1}]$ (R,R)- <b>82</b>	$K_a [\text{M}^{-1}]$ (S,S)- <b>82</b>
<i>n</i> -Octyl- $\beta$ -D-glucopyranosid	$1560 \pm 160$	$1150 \pm 120$	$700 \pm 70$	$270 \pm 30$
<i>n</i> -Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid	$590 \pm 60$	$550 \pm 60$	$280 \pm 30$	$420 \pm 40$
<i>n</i> -Octyl- $\beta$ -D-mannopyranosid	<10	$50 \pm 5$	<10	<10

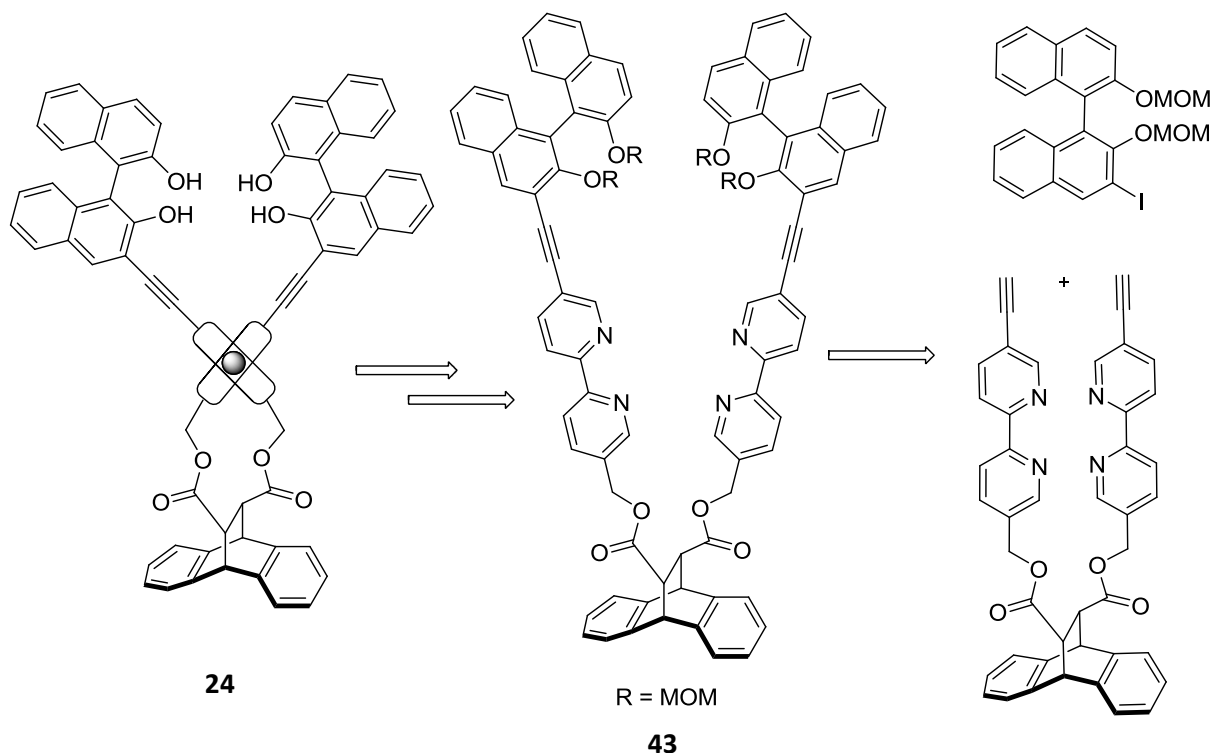
**Tab. 7** Der Rezeptor (R,R)- **88** wurde nach der Größe der Bindungskonstanten sortiert; im Vergleich dazu der Rezeptor **82**.

Beide Rezeptorsysteme weisen also eine gewisse Diastereoselektivität gegenüber *n*-Octyl- $\beta$ -D-glucopyranosid auf. Bei dem Rezeptor **88** ist diese deutlich stärker ausgeprägt als bei dem etwas weiteren Rezeptor **82**.

Es ist schwierig vorauszusagen wie die Monosaccharide genau in den Bindungstaschen liegen und somit auf der Basis genauer Strukturen zu erklären, wie diese Selektivitäten zustande kommen. Bedingt durch die Tatsache, dass wegen des schnellen Gastaustauschs nur gemittelte NMR-Signale ermittelt werden konnten, erlaubt die Analyse der Spektren leider keine weitergehende Aufklärung der relativen Anordnung von Wirt und Gast im Komplex. Da es sich bei dem Erkennungsvorgang um einen 1:1 Wirt-Gast-Komplex handelt, kann davon ausgegangen werden, dass jeweils beide anionischen Phosphate mit dem Zucker wechselwirken. Ist kein Gast vorhanden drehen sich die Phosphate nach außen, damit die negativen Ladungen weit voneinander entfernt sind. Berechnungen mit *Spartan* zeigten, dass sich die beiden anionischen Phosphate durch die Wechselwirkung mit dem Monosaccharid zueinander drehen und beide an der Bindung beteiligt sind. Diese Rechnungen zeigten aber auch, dass es eine Vielzahl an Wirt-Gast-Komplexen mit unterschiedlicher relativer Orientierung der Bindungspartner gibt, die ganz ähnliche Energien aufweisen, weil die Rezeptoren immer noch relativ flexibel sind. Hinzu kommt, dass bei diesen Rechnungen keine Lösungsmittelleffekte berücksichtigt werden konnten, die sicher auch erheblichen Einfluss haben. So kann kein konkreter Strukturvorschlag aus diesen Rechnungen abgeleitet werden. Allerdings können die Dimensionen der Bindungstaschen mit einem Abstand von ungefähr 9Å für **88** und 11Å für **82** abgeschätzt werden.

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Die Ziele dieser Arbeit waren das Design, die Synthese und die Untersuchung der Erkennungseigenschaften von Rezeptoren zur Kohlenhydraterkennung. Auf der Grundlage von bereits in der Literatur und in diesem Arbeitskreis bekannten Kohlenhydratrezeptoren, die Monosaccharide erfolgreich erkennen können, wurden vier potentielle Rezeptorstrukturen entworfen, die das BINOL als Erkennungseinheit tragen. Das erste Ziel war das Design und die Synthese einer schaltbaren Rezeptorstruktur, aufbauend auf den Arbeiten von *Thiemann* und *Hapke*.<sup>[43],[46]</sup> Bei dieser sollte sich die eigentliche Bindungstasche erst nach der Bildung eines Bis(bipyridin)-Komplexes bilden, wobei ein chirales Brückenelement die Stereochemie des Metallkomplexes festlegen sollte, um so zu einer stereochemisch definierten Bindungstasche zu gelangen, die eine diastereoselektive Erkennung von Monosacchariden ermöglichen sollte. Dazu wurde folgende Rezeptorstruktur entworfen und der Syntheseweg ausgearbeitet:

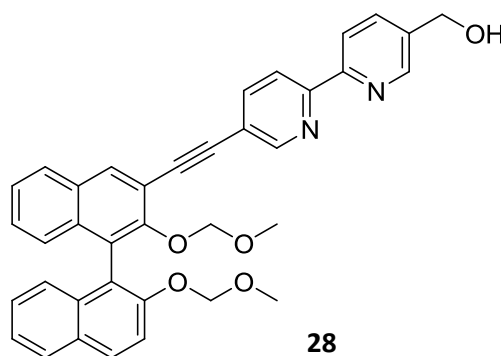


**Abb. 6. 1** Retrosynthetische Betrachtung der letzten Schritte zum Rezeptor mit diastereoselektiver Bindungstasche.



Ein Großteil der Probleme bei der Synthese dieser Rezeptorstruktur **24** konnte zwar gelöst und die Synthese bis zur Verbindung des MOM-geschützten Rezeptors **43** durchgeführt werden. Zur Fertigstellung des Rezeptors fehlt jedoch noch die MOM-Entschützung und die Einführung des Metallkations zur Ausbildung des Metallkomplexes. Leider verlief die vorherige Sonogashira-Kupplung jedoch mit so einer schlechten Ausbeute, dass die letzten beiden Schritte auf diesem Wege nicht mehr ausgearbeitet werden konnten. Um die Rezeptorstruktur komplett aufbauen zu können, muss die Sonogashira-Reaktion zum MOM-geschützten Rezeptor daher noch optimiert werden.

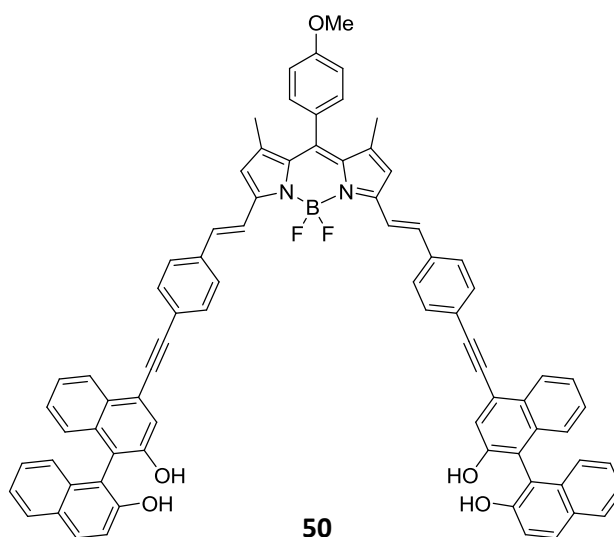
Im Bereich der potentiellen Rezeptoren mit diastereoselektiver Bindungstasche können nicht nur das in diesem Fall verwendete Anthracendicarbonsäure-Rückgrat, sondern auch die anderen chiralen  $C_2$ - und  $C_3$ -symmetrischen Bausteine, die in Abb. 3. 1 gezeigt sind, verwendet werden. Dazu wäre die Synthese der Verbindung **28** sinnvoll, da diese in nur einem Schritt mit den Rückgratmolekülen verbunden werden kann.



**Abb. 6. 2** BINOL-Bipyridyl-Alkohol als interessante Zwischenstufe.

Die Untersuchung der Erkennungsexperimente mit diesen Rezeptoren mit stereochemisch definierter Bindungstasche ist besonders in Hinsicht auf die Diastereoselektivität gegenüber verschiedenen Monosacchariden interessant.

Ein weiteres Ziel war die Entwicklung von Rezeptorstrukturen, die chromophore Gruppen besitzen und daher eventuell als optische Sensoren verwendet werden können. Das bedeutet, dass der Rezeptor aus einem Chromophor oder Fluorophor besteht, dessen ausgedehntes konjugiertes  $\pi$ -System durch die Wechselwirkung des Rezeptors mit dem Zucker beeinflusst wird, was sich in einer Veränderung der Absorptions- oder Emissionsbanden widerspiegelt. Dazu wurde zum Einen ein Rezeptor entwickelt, der auf dem Fluorophor BODIPY basiert (**50**).



**Abb. 6. 3** Struktur des BODIPY-Rezeptors.

Die Synthese dieses Rezeptors wurde soweit optimiert, dass der noch MOM-geschützte Rezeptor erhalten werden konnte. Der letzte Schritt zur Fertigstellung der Rezeptorstruktur ist die Abspaltung der MOM-Schutzgruppe, die bisher allerdings große und unvorhersehbare Probleme bereitete, deren Gründe derzeit noch nicht klar sind. Eine Alternative ist die Synthese des Rezeptors mit freien Hydroxyfunktionen, also ohne Schutzgruppen. Mit der fertigen Rezeptorstruktur **50** können dann Erkennungsexperimente durchgeführt werden. Bisher wurde die Synthesesequenz mit dem racemischen BINOL durchgeführt. Für die Erkennungsexperimente ist es allerdings sinnvoll die Synthesen mit den enantiomereinen BINOL-Verbindungen zu wiederholen. Von den bisher synthetisierten BODIPY-Verbindungen wurden Absorptions- und Emissionsspektren aufgenommen, die neben der mit dem Auge erkennbaren Farbvielfalt zeigen, dass in dieser Rezeptorstruktur viel Potential als optischer Chemosensor steckt.

Darüber hinaus wurden zwei weitere Rezeptorstrukturen entwickelt und erfolgreich synthetisiert, die auf dem Fluorophor Benzodithiophen basieren. Die beiden Strukturen unterscheiden sich in der Position des Schwefels im Benzodithiophengerüst.



**Abb. 6. 4** Strukturen der auf Thiophenen basierenden Rezeptoren zur Erkennung von Monosacchariden.

Mit diesen Rezeptorstrukturen konnten erfolgreich Erkennungsexperimente mit verschiedenen Monosacchariden durchgeführt werden. Durch die Ermittlung der Bindungskonstanten des Wirt-Gast-Komplexes mittels NMR-Titrationsen konnte eine Diastereoselektivität beider Rezeptoren in folgender Reihenfolge ermittelt werden.



Diese Selektivität verläuft anders als die von *Sanders* gefundene Tendenz<sup>[112]</sup>



zur Selbstaggregation, was zeigt, dass eine Diastereoselektivität der Wirt-Gast-Wechselwirkung gegeben ist. Diese Diastereoselektivität ist nicht unerheblich, was beim Vergleich der Werte für den Rezeptor (R,R)-**88** deutlich wird. Die Bindungskonstante für das *n*-Octyl- $\beta$ -D-glucopyranosid beträgt in diesem Fall  $K_a = 1560 \text{ M}^{-1}$  und für das *n*-Octyl- $\beta$ -D-mannopyranosid  $K_a < 10 \text{ M}^{-1}$ .

Neben der Diastereoselektivität konnte auch eine gewisse Enantioselektivität des Rezeptors festgestellt werden, die jedoch stark von Diastereomer zu Diastereomer variiert. Bei der Erkennung des *n*-Octyl- $\beta$ -D-glucopyranosids bindet (S,S)-**82** den Zucker ungefähr fünf Mal stärker als das (R,R)-Enantiomer.

Einen weiteren interessanten Aspekt würde die Untersuchung der Bindungseigenschaften der Rezeptoren mit  $\alpha$ -Glycosiden und somit der Einfluss des anomeren Zentrums auf die Selektivität der Rezeptoren bringen.

Um die gefundenen Selektivitäten mit der relativen Orientierung der Gäste in der Bindungstasche erklären zu können und die Wirt-Gast-Wechselwirkung noch zu erhöhen, müsste ein Rezeptorsystem entwickelt werden, das weniger flexibel ist und die Phosphatgruppen zu einer Orientierung ins Innere der Bindungstasche zwingt. Dazu würde sich eine zyklische Struktur anbieten.

Die erfolgreich durchgeführten Erkennungsexperimente mit den auf Benzodithiophen basierenden Rezeptoren wurden mittels NMR-Titration ausgewertet. Leider wirkt sich die Wechselwirkung zwischen Wirt und Gast allerdings nicht deutlich genug auf die chromophoren Gruppen der Rezeptoren aus, um die Experimente gut mit einer optischen Methode auswerten zu können. Mit dem BODIPY-Rezeptor wurde aber ein guter Weg eingeschlagen, um die Erkennungsprozesse mit einer optischen Methode auswerten zu können, da die Signale der bisher hergestellten Verbindungen im Fluoreszenzspektrum sehr deutlich auf Veränderungen des konjugierten  $\pi$ -Systems reagieren. Die Erkennungsexperimente dieses Rezeptors sollten nach dessen Fertigstellung qualitativ und quantitativ mit UV/Vis- oder Fluoreszenzspektroskopie untersucht werden.

## 7. Experimenteller Teil

### 7.1 Allgemeine Angaben

#### **NMR-Spektroskopie:**

Die  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -,  $^{31}\text{P}$ - und  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren, sowie die H,H-COSY-, HMBC- und HMQC-Experimente wurden mit einem *Avance DMX 500* Spektrometer, *Avance DPX 400* Spektrometer oder einem *Avance DPX 300* Spektrometer der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Auswertung der NMR-Spektren erfolgte mit Hilfe von der Software *Topspin 3* der Firma *Bruker*. Die Kalibrierung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektren erfolgte an den Signalen der entsprechenden Lösungsmittel als interne Standards.

#### **Massenspektrometrie:**

Die Messung der EI-Spektren erfolgte an einem *MAT 95 XL* oder an einem *MAT 90*-Spektrometer der Firma *Thermo Finnigan*. Die ESI-Spektren wurden entweder an einem *micrOTOF-Q*-Spektrometer der Firma *Bruker* oder an einem *Apex IV FT-ICR*-Massenspektrometer aufgenommen. MALDI-Spektren wurden an einem *auto flex II TOF/TOF*-Massenspektrometer der Firma *Bruker* gemessen.

#### **Drehwertbestimmung:**

Drehwerte wurden mit einem *Polarimeter 341* der Firma *Perkin Elmer* gemessen.

#### **Elementaranalysen:**

Die Elementaranalysen wurden an einem *Vario EL* der Firma *Heraeus* bestimmt.

#### **UV-VIS-Messungen:**

Die UV-VIS-Messungen wurden an einem *Specord 200* der Firma *Jena Analytik* durchgeführt.

### **Dünnschichtchromatographie:**

Die Reaktionskontrolle und die Überprüfung der säulenchromatographischen Trennung erfolgte an Chromatographie-Folien der Firma *Merck* (Alufolien mit Kieselgel). Die Detektion erfolgte mit UV-Licht der Wellenlängen 254 nm und 366 nm.

### **Säulenchromatographie:**

Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte an Kieselgel 60 (40-63 nm) der Firmen *Merck* bzw. *Macherey-Nagel*. Die mobilen Phasen sind im experimentellen Teil angegeben.

### **Allgemeine Arbeitstechniken:**

Die Arbeiten mit wasser- und luftempfindlichen Substanzen wurden unter Verwendung der Schlenktechnik durchgeführt, dazu wurden die Glasgeräte unter vermindertem Druck ausgeheizt und mit vorgetrocknetem Argon belüftet. Die Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre durchgeführt.

### **Lösungsmittel:**

Die verwendeten Lösungsmittel wurden entweder rein gekauft oder mittels Destillation aufgereinigt. Eine Trocknung der Lösungsmittel erfolgte gemäß den entsprechenden Standardvorschriften.

### **Kommerziell erhältliche Verbindungen:**

Die in der Arbeit genannten Verbindungen, deren Synthese nicht beschrieben worden ist, wurden bei folgenden Firmen bestellt oder von folgenden Firmen kostenlos zur Verfügung gestellt:

*ABCR, Arcos, Alfa Aesar, Chempur, Fluka, Lancaster, Merck, Wacker-Chemie, BASF oder Sigma-Aldrich.*

**Nach etablierten Verfahren hergestellte literaturbekannte Verbindungen:****Rezeptoren mit stereochemisch definierter Bindungstasche:**

**29** (rac)-2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl<sup>[57]</sup>, Racematspaltung von (rac)-2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl<sup>[57]</sup>, **30** (R)- und (S)-2,2'-Di(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl<sup>[59]</sup>, **25** (R)- und (S)-3-Iod-2,2'-di(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl<sup>[42]</sup>, **80** (R)- und (S)-3-(Trimethylsilyl)ethinyl-2,2'-Di(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl<sup>[43]</sup>, **11** (R)- und (S)-3-Ethinyl-2,2'-di(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl<sup>[43]</sup>, **34** 2-Brom-5-((trimethylsilyl)ethinyl)pyridin<sup>[113]</sup>, **37** Methyl-5'-((trimethylsilyl)ethinyl)-[2,2'-bipyridin]-5-carboxylat<sup>[65]</sup>, **40** Methyl-5'-ethinyl-[2,2'-bipyridin]-5-carboxylat<sup>[65]</sup>.

**BODIPY-Rezeptor:**

**57** 2,4-Dibromnaphthylamin<sup>[87]</sup>, **56** 4-Brom-2-naphtol<sup>[87]</sup>, **55** 4,4'-Dibrom-2,2'-binaphthol<sup>[88]</sup>, **60** 4,4'-Difluoro-8-(4-methoxyphenyl)-1,3,5,7-tetramethyl-4-bora-3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -diazas-indacen<sup>[84]</sup>.

**Thiophen-Rezeptoren:**

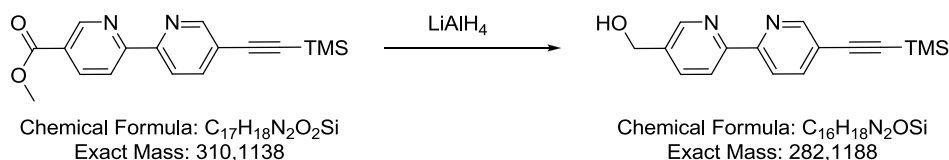
**87** 3,3'-Bithiophen<sup>[99]</sup>, **86** Benzo[1,2-*b*:4,3-*b'*]dithiophen-7,8-chinon<sup>[99]</sup>;

**78** 3,3'-Thenil<sup>[99]</sup>, **77** Benzo[2,1-*b*:3,4-*b'*]dithiophen-7,8-chinon<sup>[99]</sup>.

## 7.2 Experimenteller Teil

### 7.2.1 Rezeptoren mit stereochemisch definierter Bindungstasche

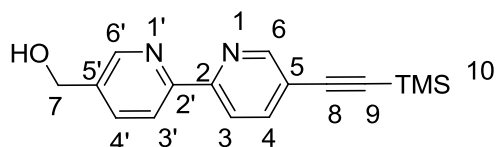
#### 27 (5'-((Trimethylsilyl)ethynyl)-[2,2'-bipyridin]-5-yl)methanol



Unter Argonatmosphäre wurden zu 3.8 mg (0.1 mmol)  $LiAlH_4$  in 1 mL Diethylether 60 mg (0.19 mmol) Methyl-5'-((trimethylsilyl)ethynyl)-[2,2'-bipyridin]-5-carboxylat **37** in 0.5 mL Diethylether vorsichtig zugetropft, so dass die Lösung nicht zu sehr siedet. Nach Beendigung des Zutropfens wurde die Lösung für vier Stunden gerührt. Dann wurde der Kolben mit Eiswasser gekühlt und die Lösung vorsichtig unter Rühren mit Eiswasser versetzt, bis kein Wasserstoff mehr entstand. Anschließend wurde die Lösung mit soviel 10% iger Schwefelsäure versetzt, dass sich der gebildete Aluminiumhydroxidniederschlag gerade auflöst. Die Phasen wurden abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über  $NaSO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 55 mg (0.19 mmol, 99%)

$C_{16}H_{18}N_2OSi$ , 282.41 g/mol





**NMR-Daten:** **$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

8.67 (dd, 1H, H-6',  $^4J_{4',6'} = 2.2$  Hz,  $^5J_{3',6'} = 0.8$  Hz), 8.54 (d, 1H, H-6,  $^4J_{4,6} = 1.6$  Hz), 8.25 (m, 2H, H-3, H-3'), 7.81 (dd, 1H, H-4',  $^3J_{3',4'} = 8.5$  Hz,  $^4J_{4',6'} = 2.5$  Hz), 7.74 (dd, 1H, H-4,  $^3J_{4,3} = 8.2$  Hz,  $^4J_{4,6} = 2.3$  Hz), 4.70 (s, 2H, H-7), 0.25 (s, 9H, H-10).

 **$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

154.5 (C-2), 154.4 (C-2'), 151.9 (C-6), 147.9 (C-6'), 139.8 (C-4), 135.7 (C-4'), 132.1 (C-5), 128.4 (C-5'), 121.2 (C-3), 120.2 (C-3'), 101.7 (C-9), 99.2 (C-8), 62.3 (C-7), 1.0 (C-10).

**MS (ESI):** 305.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRMS (ESI):**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  gemessen: 283.1263, berechnet: 283.1261.

**Elementaranalyse:** M · 0.25 EE      gemessen:    C 66.40 H 6.20 N 8.88

   berechnet:    C 67.07 H 6.62 N 9.20

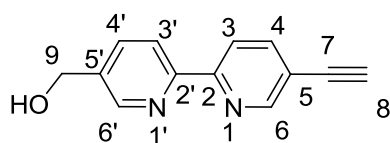
**26 (5'-Ethynyl-[2,2'-bipyridin]-5-yl)methanol**

Zu einer Lösung von 200 mg (0.71 mmol) (5'-((Trimethylsilyl)ethynyl)-[2,2'-bipyridin]-5-yl)methanol **27**, gelöst in 20 mL THF und 20 mL Methanol wurden 49 mg (0.85 mmol, 1.2 Äq.) Kaliumfluorid gegeben und über Nacht gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst, mit viel

Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 143 mg (0.68 mmol, 96%)

$C_{13}H_{10}N_2O$ , 210.23 g/mol



#### NMR-Daten:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  [ppm], 400.13 MHz, THF- $d_8$ ), RT:

8.69 (dd, 1H, H-6,  $^4J_{6,4} = 2.1$  Hz,  $^5J_{6,3} = 0.8$  Hz), 8.60 (dd, 1H, H-6',  $^4J_{6',4'} = 2.2$  Hz,  $^5J_{6',3'} = 0.6$  Hz), 8.47 – 8.43 (m, 2H, H-3, H-3'), 7.89 (dd, 1H, H-4,  $^3J_{4,3} = 8.2$  Hz,  $^4J_{4,6} = 2.1$  Hz), 7.81 (dd, 1H, H-4',  $^3J_{4',3'} = 8.1$  Hz,  $^4J_{4',6'} = 2.2$  Hz), 4.65 (s, 2H, H-9), 3.84 (s, 1H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  [ppm], 75.5 MHz, THF- $d_8$ ), RT:

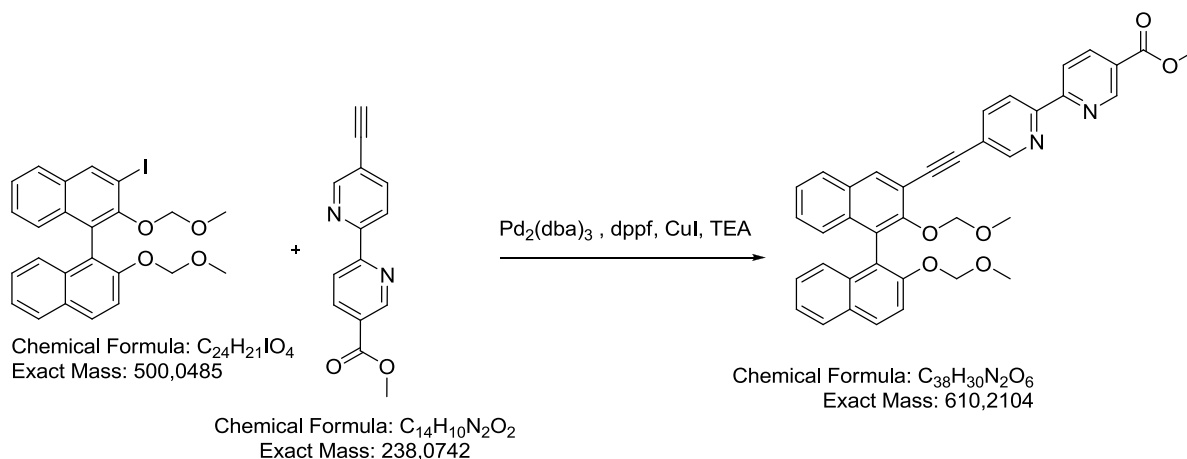
156.6 (C-2), 155.1 (C-2'), 153.0 (C-6), 148.4 (C-6'), 140.7 (C-3), 139.7 (C-5'), 135.9 (C-3), 121.6 (C-4), 120.8 (C-4'), 120.4 (C-5), 101.7 (C-9), 83.2 (C-8), 81.8 (C-7), 62.6 (C-9).

MS (ESI): 211.1  $[M+H]^+$ .

HRMS (ESI): gemessen: 233.0681, berechnet: 233.0685.

Elementaranalyse: M · 0.08 DCM    gemessen:    C 72.56   H 5.04   N 12.48

   berechnet:    C 72.31   H 4.72   N 12.89

**41** (R)- und (S)-Methyl 5'-((2,2'-bis(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphthalen]-3-yl)ethynyl)-[2,2'-bipyridin]-5-carboxylat

150 mg (0.3 mmol, 1 Äquiv.) 2,2'-Di(methoxymethoxy)-3-iod-1,1'-binaphthyl **25**, 86 mg (0.36 mmol, 1.2 Äquiv.) Methyl-5'-ethynyl-[2,2'-bipyridin]-5-carboxylat **40**, 12 mg (12 mmol, 4 mol-%)  $[Pd_2dba_3 \cdot CHCl_3]$ , 12 mg (24 mmol, 8 mol-%) dppf und 5 mg (24 mmol, 8 mol-%) CuI wurden in einem zuvor ausgeheizten 25 mL Zweihalskolben mit Septum und einem Rückflußkühler zweimal evakuiert und mit Argon belüftet. Dann wurden 10 mL trockenes Triethylamin und 4 mL trockenes THF zugegeben und die Mischung bei 45 °C über Nacht gerührt. Nach dem Abkühlen wurden 5 mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung zugegeben und 5 Minuten gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan fünfmal extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $SiO_2$ , Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1)

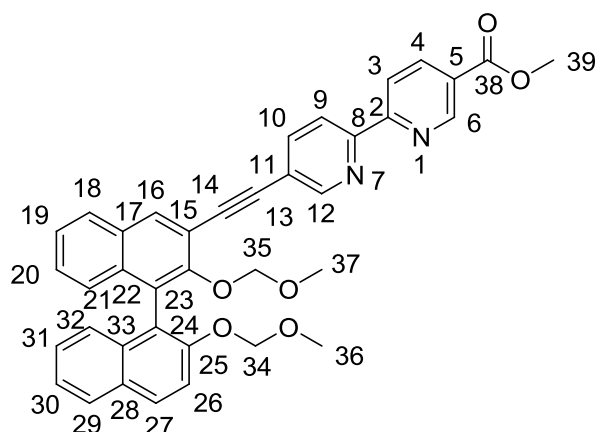
Ausbeute: 130 mg (0.21 mmol, 71%)

$C_{38}H_{30}N_2O_6$ , 610.65 g/mol

$R_f = 0.2$

$[\alpha]_D^{20}$ : S = -129 (c = 1.0, DCM)

R = +119 (c = 1.0, DCM)

**NMR-Daten:** **$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

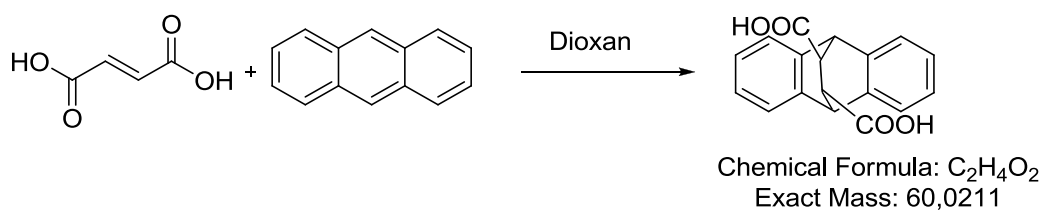
9.25 (dd, 1H, H-6,  $^4J_{6,4} = 2.2$  Hz,  $^5J_{6,3} = 0.8$  Hz), 8.84 (dd, 1H, H-12,  $^4J_{12,10} = 2.1$  Hz,  $^5J_{12,9} = 0.7$  Hz), 8.52 – 8.47 (m, 2H, H-3, H-9), 8.39 (dd, 1H, H-4,  $^3J_{4,3} = 8.3$  Hz,  $^4J_{4,6} = 2.2$  Hz), 8.24 (s, 1H, H-16), 7.96 (dd, 1H, H-10,  $^3J_{10,9} = 8.2$  Hz,  $^4J_{10,12} = 2.1$  Hz), 7.95 (d, 1H, H-26,  $^3J_{26,27} = 9.0$  Hz), 7.89 – 7.84 (m, 2H, H-21\*, H-32\*), 7.53 (d, 1H, H-27,  $^3J_{27,26} = 9.0$  Hz), 7.43 – 7.33 (m, 2H, H-20\*, H-31\*), 7.25 – 7.24 (m, 2H, H-19\*, H-30\*), 7.19 (dd, 2H, H-18\*, H-29\*,  $^3J_{18,19} = 8.5$  Hz,  $^5J_{18,21} = 0.6$  Hz,  $^3J_{29,30} = 8.5$  Hz,  $^5J_{29,32} = 0.6$  Hz), 5.15 (d, 1H, H-35\*,  $^2J = -6.9$  Hz), 5.00 (d, 1H, H-35\*,  $^2J = -6.9$  Hz), 4.99 (d, 1H, H-34\*,  $^2J = -5.8$  Hz), 4.88 (d, 1H, H-34\*,  $^2J = -5.8$  Hz), 3.96 (s, 3H, H-39), 3.14 (s, 3H, H-37), 2.71 (s, 1H, H-36).

\* Zuordnung nicht gesichert.

 **$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

165.7 (C-38), 158.7 (C-2), 153.7 (C-8), 152.9 (C-25), 152.6 (C-25), 151.1 (C-6), 150.5 (C-12), 139.3 (C-10), 138.0 (C-4), 134.2 (C-16), 134.1 (C-27), 133.9 (C-22), 130.4 (C-33), 129.9 (C-17), 129.6 (C-28), 127.8 (C-18), 127.8 (C-29), 127.4 (C-5), 126.6 (C-20, C-31), 126.4 (C-23), 126.0 (C-19, C-30), 125.7 (C-24), 125.5 (C-21, C-32), 124.1 (C-9), 121.2 (C-11), 121.1 (C-3), 120.7 (C-26), 120.1 (C-15), 116.8 (C-15), 116.6 (C-26), 98.9 (C-35), 95.1 (C-34), 91.6 (C-14), 90.0 (C-13), 56.3 (C-37), 55.9 (C-36), 52.4 (C-39).



**16** (rac)-9,10-Dihydro-9,10-ethanoanthracen-11,12-dicarbonsäure<sup>[51]</sup>

30 g (0.26 mol) Fumarsäure und 120 g (0.67 mol) Anthracen wurden in 800 mL Dioxan 80 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abkühlen ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, die Lösung im Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt und der Rückstand mit Natriumcarbonatlösung behandelt. Es wurde angesäuert und die ausgefallene Dicarbonsäure aus Acetonitril umkristallisiert.

C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>, 294.1 g/mol

Ausbeute: 15.5 g (0.21 mol, 80%), Lit.: 92%

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.<sup>[114]</sup>

Racematspaltung von **16** (rac)-9,10-Dihydro-9,10-ethanoanthracen-11,12-dicarbonsäure<sup>[51]</sup>

48 g Chinin (0.15 mol) und 44 g 9,10-Dihydro-9,10-ethanoanthracen-11,12-dicarbonsäure wurden unter Erwärmen in 200 mL Methanol gelöst. Nach Abkühlen wurde die Lösung 48 Stunden bei 10°C stehengelassen und der ausgefallene Kristallbrei abgesaugt. Die Mutterlauge wurde zur Gewinnung des anderen Isomers verwendet. Das Produkt wurde nach Waschen mit wenig eiskaltem Methanol und Trocknen erhalten. Das Salz wurde durch Kochen mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung zerlegt. Das ausgefallene Chinin wurde abgetrennt und das Filtrat im Vakuum eingengt. Die Dicarbonsäure fällt nach Ansäuern aus. Diese wurde mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und getrocknet.

Aus der Mutterlauge der Chininspaltung wurde das Produkt ebenfalls nach Zugabe von Wasser, Zerlegen mit Ammoniaklösung und Aufarbeitung wie oben erhalten. Zur Aufreinigung wurde das Produkt in 100 mL DMSO gelöst und 12 g (0.04 mol) Chinchonin

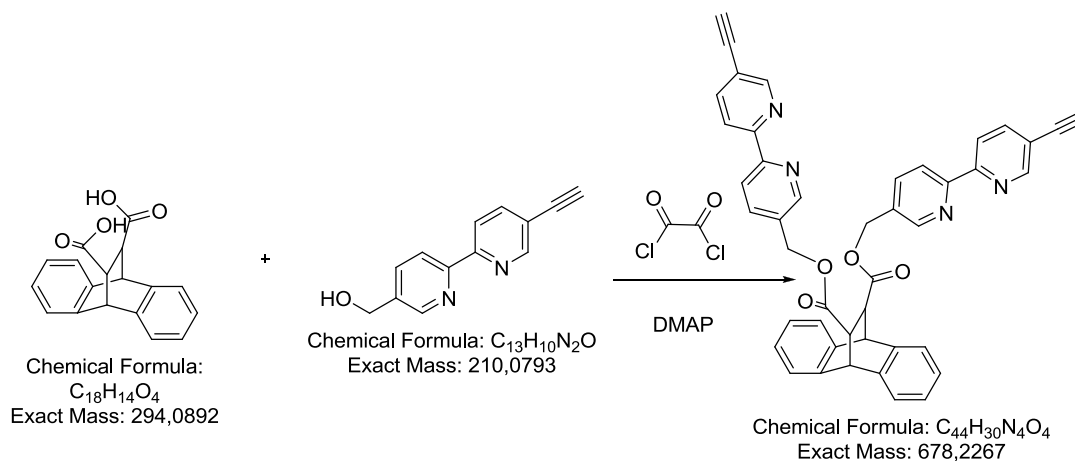
zugegeben. In die 95°C heiße Lösung wurde langsam Wasser zugegeben bis die Kristallisation beginnt und der Kristallbrei wird nach dem Erkalten abgesaugt. Das Produkt wurde mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen und getrocknet.

$[\alpha]_D^{20}$ : S,S = -23° (c = 1.0, THF)

R,R = +23° (c = 1.0, THF)

Entspricht den Literaturangaben.<sup>[51]</sup>

**42** Bis((5'-ethinyl-[2,2'-bipyridin]-5-yl)methyl)-(11S,12S)-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen-11,12-dicarboxylat

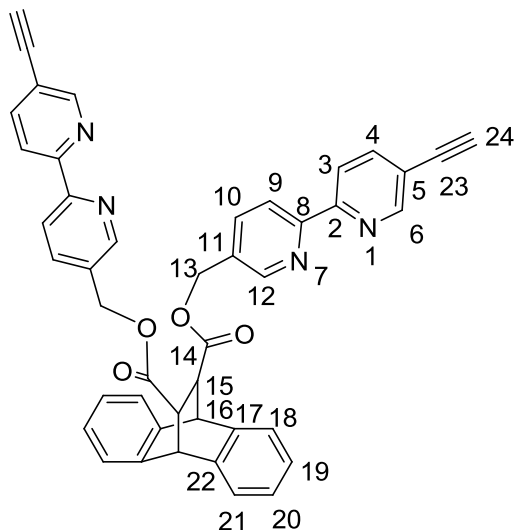


6.8 mL (102 mg, 0.8 mmol) Oxalylchlorid wurden tropfenweise zu einer Lösung von 48 mg (0.16 mmol) (11S,12S)-9,10-Dihydro-9,10-ethanoanthracen-11,12-dicarbonsäure **16** in 2 mL trockenem Dichlormethan gegeben. Die Lösung wurde 4 Stunden gerührt und dann die niedrig siedenden Komponenten unter vermindertem Druck entfernt. Der feste Rückstand wurde in 2 mL Dichlormethan gelöst. Diese Lösung wurde tropfenweise zu einer Lösung von 85 mg (0.4 mmol) **26** in 4 mL Dichlormethan, 6.5 mL trockenem Triethylamin und einer katalytischen Menge DMAP bei 0°C gegeben. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 20 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser gequencht. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/Methanol 95:5).

Ausbeute: 53 mg (0.078 mmol, 43%)

$C_{44}H_{30}N_4O_4$ , 678.73 g/mol

$R_f = 0.3$



#### NMR-Daten:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  [ppm], 400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:

8.76 (dd, 1H, H-6,  $^4J_{6,4} = 2.1$  Hz,  $^5J_{6,3} = 0.8$  Hz), 8.60 (dd, 1H, H-12,  $^4J_{12,10} = 2.2$  Hz,  $^5J_{12,9} = 0.7$  Hz), 8.42 – 8.37 (m, 2H, H-3, H-9), 7.90 (dd, 2H, H-4,  $^3J_{4,3} = 8.2$  Hz,  $^4J_{4,6} = 2.1$  Hz), 7.65 (dd, 1H, H-10,  $^3J_{10,9} = 8.2$  Hz,  $^4J_{10,12} = 2.2$  Hz), 7.28 (m, 2H, H-18), 7.01 (m, 1H, H-19), 7.01 – 6.94 (m, 2H, H-20, H-21), 5.14 (d, 1H, H-13a,  $^2J = -12.7$  Hz), 5.04 (d, 1H, H-13b,  $^2J = -12.7$  Hz), 4.68 (s, 1H, H-16), 3.45 – 3.44 (m, 2H, H-15), 3.24 (s, 2H, H-24).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  [ppm], 75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:

171.8 (C-14), 152.2 (C-12), 149.1 (C-2), 141.6 (C-8), 140.1 (C-6), 139.9 (C-17), 137.4 (C-22), 131.6 (C-11), 126.5 (C-19, C-20), 126.4 (C-18, C-21), 124.5 (C-4), 123.8 (C-10), 121.2 (C-3), 120.4 (C-9), 119.5 (C-5), 81.5 (C-24), 80.5 (C-23), 61.1 (C-13), 47.8 (C-15), 46.6 (C-16).



**MS (ESI):** 701.2 [M + H]<sup>+</sup>.

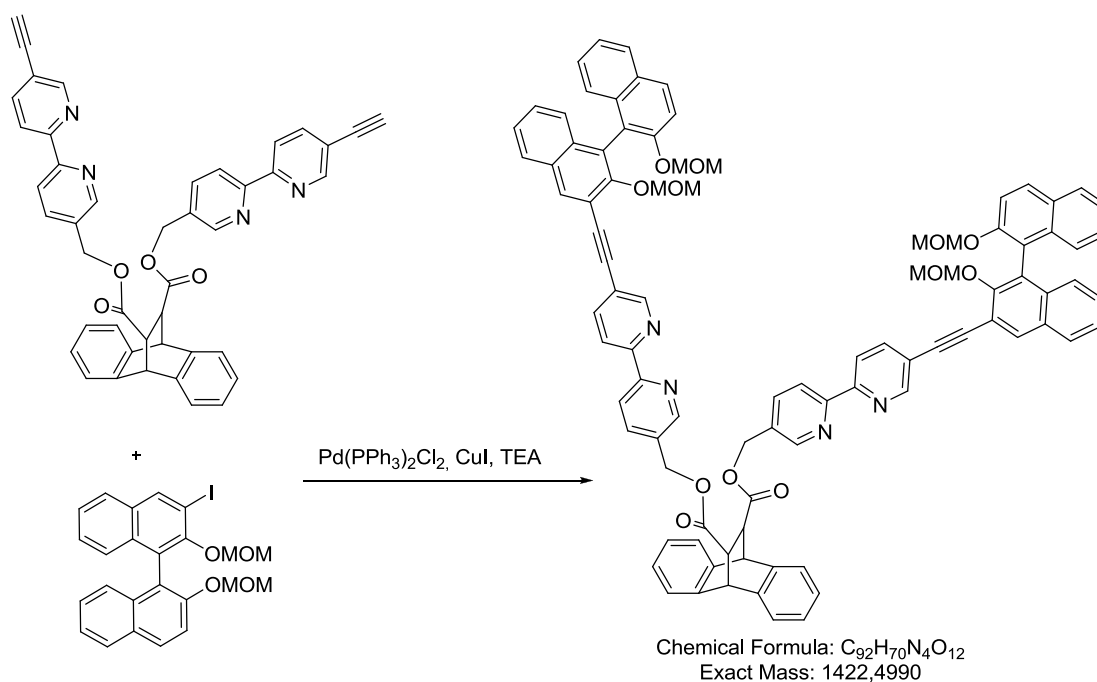
**HRMS (ESI):** gemessen: 701.2153, berechnet: 701.2159

**Elementaranalyse:** M · 1.25 MeOH · 0.125 Edukt **16**

gemessen: C 75.55 H 5.33 N 7.05

berechnet: C 75.51 H 4.90 N 7.42

**43** 11,12-Bis((5'-((2,2'-bis(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphthalen]-3-yl)ethynyl)-[2,2'-bipyridin]-5-yl)methyl)-(11S,12S)-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene-11,12-dicarboxylat

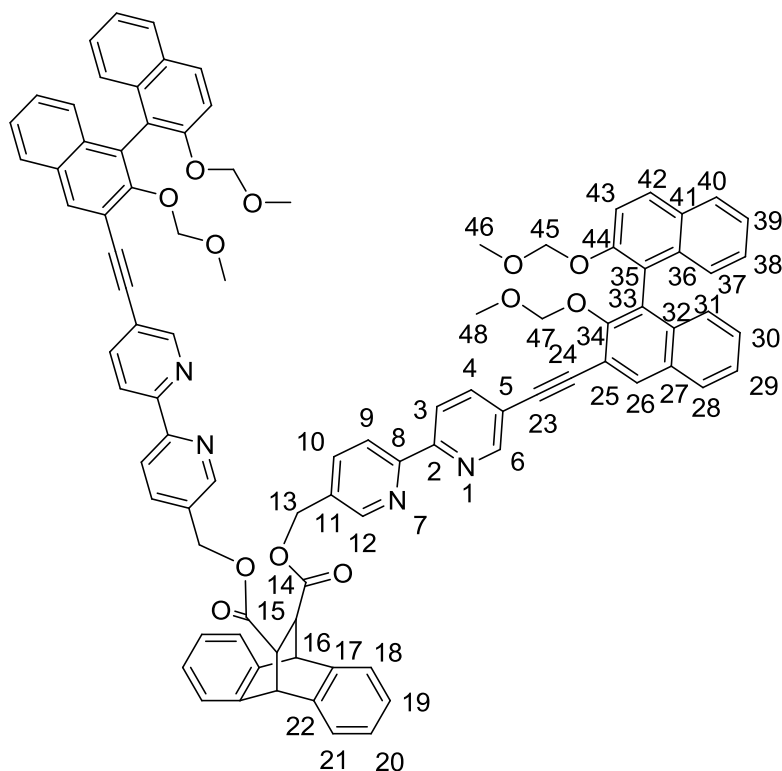


In einen 25 mL Zweihalskolben wurden 123 mg (0.25 mmol, 2.5 Äq) (11S,12S)-**42**, 81 mg (0.12 mmol, 1 Äq) 3-Iod-2,2'-Di(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl **25**, 17 mg (0.02 mmol, 20 mol%) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 46 mg (0.24 mmol, 2 Äq) CuI vorgelegt und in 10 mL trockenem Triethylamin sowie 4 mL trockenem THF gelöst. Die Reaktionsmischung wurde bei 50°C über Nacht gerührt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit 5 mL Natriumchlorid-Lösung versetzt und 5 Minuten gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Waschen der vereinten organischen Phasen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck

entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1).

Ausbeute: 13 mg (0.01 mmol, 7%)

C<sub>92</sub>H<sub>70</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>, 1422.56 g/mol



#### NMR-Daten:

<sup>1</sup>H-NMR (δ [ppm], 400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>), RT:

8.87 (dd, 1H, H-6, <sup>4</sup>J<sub>6,4</sub> = 2.1 Hz, <sup>5</sup>J<sub>6,3</sub> = 0.8 Hz), 8.66 (d, 1H, H-12, <sup>4</sup>J<sub>12,10</sub> = 2.0 Hz), 8.59 (d, 2H, H-9, <sup>3</sup>J<sub>9,10</sub> = 8.3 Hz), 8.50 (d, 2H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 8.3 Hz), 8.25 (s, 1H, H-26), 8.02 (dd, 2H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 2.1 Hz), 7.96 (d, 2H, H-43, <sup>3</sup>J<sub>43,42</sub> = 9.1 Hz), 7.85 (m, 2H, H-31, H-37), 7.75 (dd, 1H, H-10, <sup>3</sup>J<sub>10,9</sub> = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>10,12</sub> = 2.0 Hz), 7.57 (d, 1H, H-42, <sup>3</sup>J<sub>42,43</sub> = 9.1 Hz), 7.46 – 7.27 (m, 5H, H-18, H-29, H-30, H-38, H-39), 7.19 – 7.17 (m, 2H, H-28, H-40), 7.11 – 7.07 (m, 1H, H-19), 7.03 – 6.96 (m, 2H, H-20, H-21), 5.16 (d, 1H, H-13a, <sup>2</sup>J = -12.7 Hz), 5.14 (d, 1H, H-47, <sup>2</sup>J = -6.7 Hz), 5.08 (d, 1H, H-13b, <sup>2</sup>J = -12.7 Hz), 5.00 (d, 1H, H-47, <sup>2</sup>J = -6.7 Hz), 4.98 (d, 1H, H-45, <sup>2</sup>J = -

5.7 Hz), 4.87 (d, 1H, H-45,  $^2J = -5.7$  Hz), 4.70 (s, 2H, H-16), 3.51 (s, 1H, H-15), 3.14 (s, 3H, H-48), 2.71 (s, 6H, H-46).

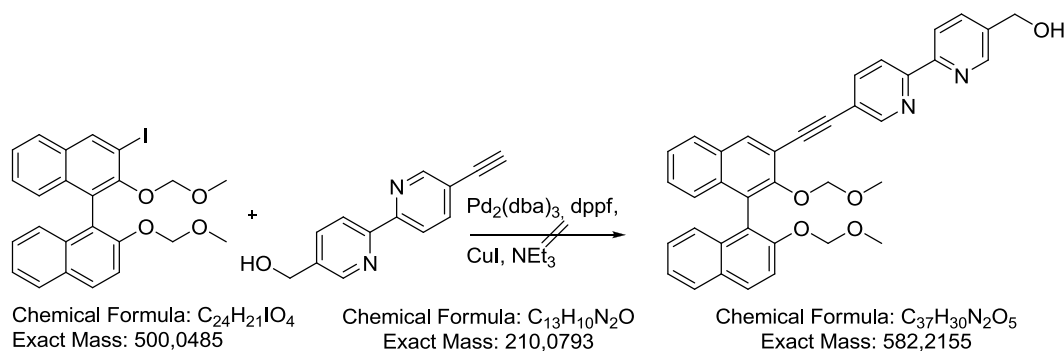
$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:

Da nur wenig Produkt vorhanden war, konnte kein  $^{13}\text{C}$  gemessen werden.

**MS (ESI):** 1445.5  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

**HRMS (ESI):** gemessen: 1445.4909, berechnet: 1445.4882.

Versuch zur Darstellung von **28** (R)- und (S)-[5'-((2,2'-bis(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphthalen]-3-yl)ethynyl)-[2,2'-bipyridin]-5-yl)methanol



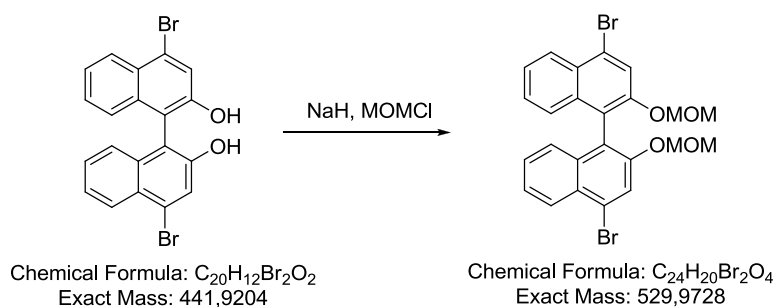
120 mg (0.24 mmol, 1 Äquiv.) 3-Iodo-2,2'-di(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl **25**, 86 mg (0.28 mmol, 1.2 Äquiv.) 5-Ethynyl-5'-carboxymethyl-2,2'-bipyridin **26**, 12mg (12 mmol, 4 mol-%)  $[\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3]$ , 12 mg (24 mmol, 8 mol-%) dppf und 5 mg (24 mmol, 8 mol-%) CuI wurden in einem zuvor ausgeheizten 25 mL Zweihalskolben, ausgestattet mit Septum und einem Rückflußkühler, zweimal evakuiert und mit Argon belüftet. Dann wurden 10 mL trockenes Triethylamin und 4 mL trockenes THF zugegeben und die Mischung bei 45 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurden 5 mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung zugegeben und 5 Minuten gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit

Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Das Produkt konnte nicht erhalten werden.

## 7.2.2 BODIPY-Rezeptor

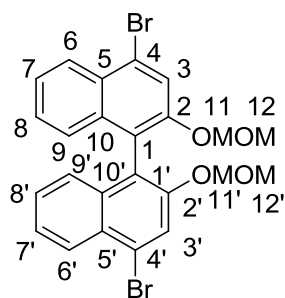
## 54 4,4'-Dibromo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalen



Unter Schutzgasatmosphäre und Eiskühlung wurde zu einer Suspension von 0.16 g (4.0 mmol, 60%ige Suspension in Mineralöl) Natriumhydrid in 8.0 mL trockenen THF und 4.0 mL trockenem DMF langsam eine Lösung von 0.80 g (1.80 mmol) 4,4'-Dibrom-2,2'-binaphthol **55** in 7.0 mL trockenem THF zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden 1.00 mL (6 mmol, 6 mol/L in Essigsäuremethylester/Dimethoxymethan) Chlormethylmethylether zugetropft. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt und danach mit Wasser gequencht. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden je einmal mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 890 mg (1.67 mmol, 93%)

$C_{24}H_{22}Br_2O_4$ , 532.22 g/mol



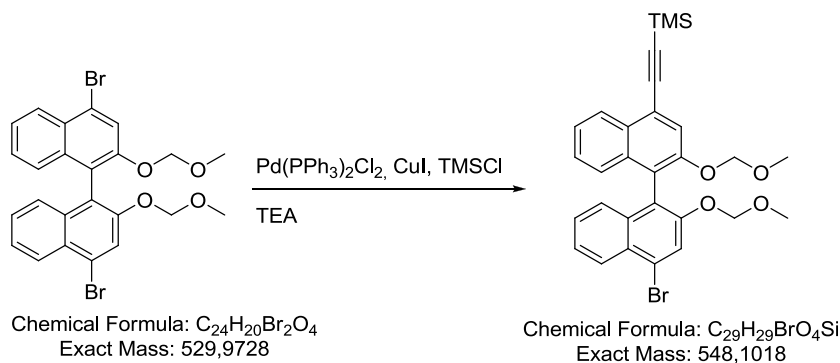
**NMR-Daten:** **$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

8.25 (d, 2H, H-6,  $^3J_{6,7} = 8.3$  Hz), 7.93 (s, 2H, H-3), 7.45 (ddd, 2H, H-7,  $^3J_{7,6} = 8.3$  Hz,  $^3J_{7,8} = 7.0$  Hz,  $^4J_{7,9} = 1.3$  Hz), 7.26 (ddd, 2H, H-8,  $^3J_{8,9} = 8.3$  Hz,  $^3J_{8,7} = 7.0$  Hz,  $^4J_{8,6} = 1.3$  Hz), 7.51 (d, 2H, H-9,  $^3J_{9,8} = 8.3$  Hz), 5.06 (d, 2H, H-11, H-11',  $^2J = -6.9$  Hz), 4.97 (d, 2H, H-11, H-11',  $^2J = -6.9$  Hz), 3.18 (s, 6H, H-12, H-12').

 **$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

152.4 (C-2), 134.5 (C-10), 128.6 (C-5), 127.3 (C-6), 127.3 (C-9), 125.8 (C-6), 125.6 (C-7), 123.8 (C-4), 121.4 (C-3), 120.5 (C-1), 95.5 (C-11), 56.1 (C-12).

**MS (EI):** 554.9  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

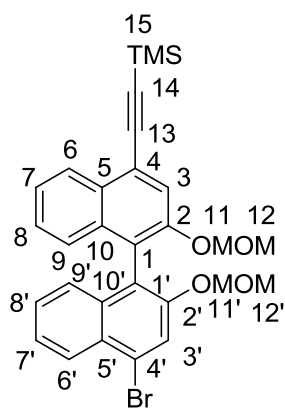
**53 ((4'-Bromo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphthalen]-4-yl)ethynyl)trimethylsilan**

Zu einer Lösung von 600 mg (1.12 mmol) 4,4'-Dibrom-2,2'-di(methoxymethoxy)-binaphthyl **54** in 20 mL trockenem THF wurden 0.13 mL Trimethylsilylacetylen (108 mg, 1.0 mmol), 80 mg (0.12 mmol)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , 40 mg Kupferiodid (0.20 mmol) und 20 mL Triethylamin zugegeben. Nach der Zugabe von Triethylamin verdunkelte sich die Lösung und die Mischung wurde 48 Stunden gerührt. Abschließend wurde die Lösung filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das Produkt konnte säulenchromatographisch nicht gereinigt werden.

Ausbeute: 0.475 g (0.864 mol, 77%), des nicht reinen Produkts

$C_{29}H_{29}BrO_4Si$ , 549.5 g/mol



#### NMR-Daten:

##### $^1H$ -NMR ( $\delta$ [ppm], 400.13 MHz, $CDCl_3$ ), RT:

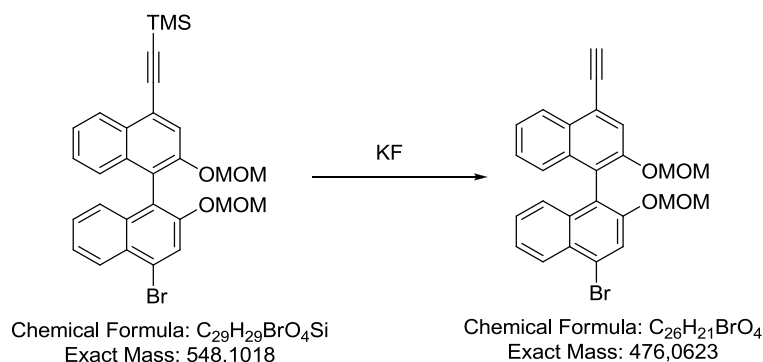
8.36 (d, 1H, H-6,  $^3J_{6,7} = 7.9$  Hz), 8.25 (d, 1H, H-6',  $^3J_{6',7'} = 8.1$  Hz), 7.91 (s, 1H, H-3), 7.80 (s, 1H, H-3'), 7.47-7.40 (m, 2H, H7, H7'), 7.29-7.21 (m, 2H, H8, H8'), 7.15-7.10 (m, 2H, H9, H9'), 5.08 (d, 1H, H11,  $^2J = -6.9$  Hz), 5.04 (d, 1H, H11',  $^2J = -6.9$  Hz), 4.99 (d, 1H, H11,  $^2J = -6.9$  Hz), 4.94 (d, 1H,  $^2J = -6.9$  Hz, H11'), 3.17 (s, 3H, H12), 3.15 (s, 3H, H12'), 0.37 (s, 9H, H15).

##### $^{13}C$ -NMR ( $\delta$ [ppm], 75.5 MHz, $CDCl_3$ ), RT:

Es wurde kein  $^{13}C$ -NMR gemessen, da die Verbindung nicht rein erhalten wurde.

**MS (EI):** 549.0  $[M]^+$ .

## 52 4-Bromo-4'-ethinyl-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalen

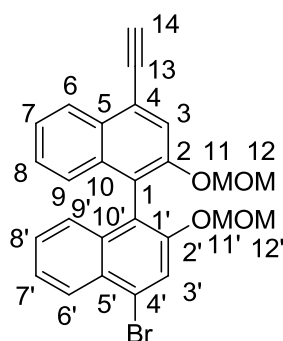


Zu einer Lösung von 100 mg (0.182 mmol) ((4'-Bromo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphthalen]-4-yl)ethinyl)trimethylsilan **53**, gelöst in 20 mL THF und 20 mL Methanol wurden 13 mg Kaliumfluorid (0.218 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und über Nacht gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst, mit viel Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $SiO_2$ , Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 + 0.5% Triethylamin).

Ausbeute: 30% über beide Schritte

$C_{26}H_{21}BrO_4$ , 477.35 g/mol

$R_f = 0.4$





**NMR-Daten:** **$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

8.40 (d, 1H, H-6,  $^3J_{6,7} = 8.4$  Hz), 8.27 (d, 1H, H-6',  $^3J_{6',7'} = 8.5$  Hz), 7.94 (s, 1H, H-3), 7.86 (s, 1H, H-3'), 7.47-7.43 (m, 2H, H7, H7'), 7.30-7.25 (m, 2H, H8, H8'), 7.17-7.15 (m, 2H, H9, H9'), 5.09 (d, 1H, H11,  $^2J = -6.9$  Hz), 5.07 (d, 1H, H11',  $^2J = -6.9$  Hz), 4.99 (d, 1H, H11',  $^2J = -6.9$  Hz), 4.98 (d, 1H, H11,  $^2J = -6.9$  Hz), 3.55 (s, 1H, H-14), 3.19 (s, 3H, H12), 3.18 (s, 3H, H12').

 **$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

152.2 (C-2), 151.8 (C-2'), 134.4 (C-5), 133.6 (C-5'), 130.1 (C-10), 128.4 (C-10'), 127.2 (C-4'), 127.0 (C-6), 126.1 (C-6'), 125.8 (C-9), 125.7 (C-9'), 125.7 (C-8), 125.5 (C-8'), 125.1 (C-7), 123.6 (C-7'), 121.8 (C-4), 121.3 (C-3), 121.3 (C-1), 121.2 (C-1'), 120.7 (C-3'), 95.2 (C-11), 95.0 (C-11'), 82.4 (C-14), 81.6 (C-13), 56.0 (C-12, C-12').

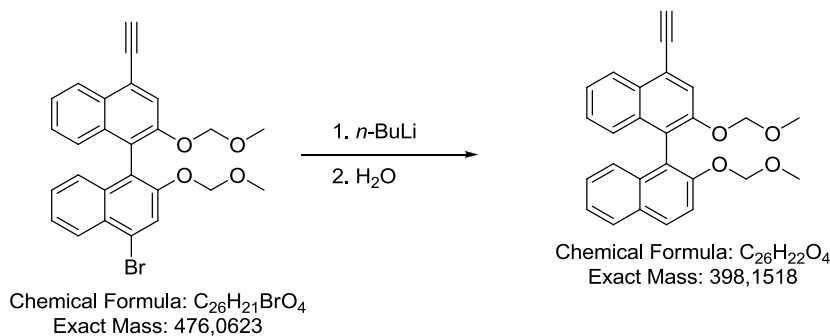
**MS (ESI):** 499.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRMS (ESI):** gemessen: 499.0522, berechnet: 499.0515.

**Elementaranalyse:** M · 0.25 EE      gemessen:    C 64.73   H 4.60

   berechnet:    C 64.94   H 4.64

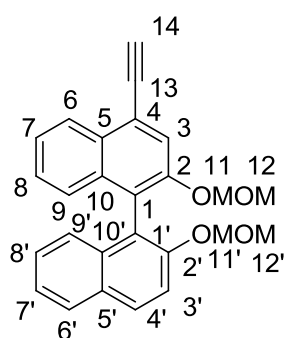
## 51 4-Ethynyl-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalen



50 mg (0.11 mmol) 4-Bromo-4'-ethynyl-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalen **52** wurden in 10 mL THF gelöst. Dann wurden 0.19 mL (0.48 mmol) *n*-BuLi (2.5 M in Hexan) bei -78 °C zugegeben und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und mit Wasser gequencht. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 42 mg (0.106 mmol, 96%)

$C_{26}H_{22}O_4$ , 398.45 g/mol



## NMR-Daten:

$^1H$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 400.13 MHz,  $CDCl_3$ ), RT:

8.40 (d, 1H, H-6,  $^3J_{6,7} = 8.6$  Hz), 7.96 (d, 1H, H-6',  $^3J_{6',7'} = 9.1$  Hz), 7.88 (d, 1H, H-3',  $^3J_{3',4'} = 9.1$  Hz), 7.87 (s, 1H, H-3), 7.58 (d, 1H, H-4',  $^3J_{4',3'} = 9.1$  Hz), 7.45 (ddd, 1H, H-7,  $^3J_{7,8} = 8.2$  Hz,  $^3J_{7,6} =$

8.2 Hz,  $^4J_{7,9} = 1.6$  Hz), 7.36 (ddd, 1H, H7',  $^3J_{7',8'} = 8.0$  Hz,  $^3J_{7',6'} = 8.2$  Hz,  $^4J_{7',9'} = 1.4$  Hz) 7.29-7.22 (m, 2H, H8, H8'), 7.20-7.13 (m, 2H, H9, H9'), 5.09 (d, 1H, H11,  $^2J = -6.8$  Hz), 5.07 (d, 1H, H11',  $^2J = -6.8$  Hz), 4.99 (d, 1H, H11',  $^2J = -6.8$  Hz), 4.98 (d, H11,  $^2J = -6.9$  Hz, 1H), 3.55 (s, 1H, H-14), 3.17 (s, 3H, H12), 3.15 (s, 3H, H12').

**$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

152.5 (C-2), 151.8 (C-2'), 133.8 (C-5), 133.7 (C-5'), 130.1 (C-10), 129.7 (C-10'), 129.6 (C-4'), 127.9 (C-6), 126.8 (C-6'), 126.4 (C-9), 126.0 (C-9'), 125.9 (C-8), 125.3 (C-8'), 125.0 (C-7), 124.1 (C-7'), 123.4 (C-4), 122.2 (C-3), 120.9 (C-1), 120.5 (C-1'), 116.9 (C-3'), 95.2 (C-11), 95.0 (C-11'), 82.2 (C-14), 81.7 (C-13), 55.8 (C-12, C-12').

**MS (ESI):** 421.2  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

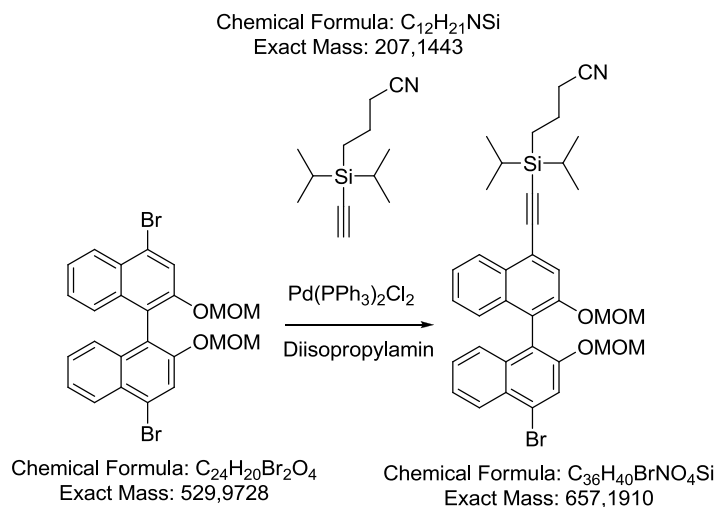
**HRMS (ESI):** gemessen: 421.1410, berechnet: 421.1409.

**Elementaranalyse:**  $\text{M} \cdot 0.5 \text{ THF} \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$

gemessen: C 75.99 H 6.35

berechnet: C 75.83 H 6.14

**62** 4-(((4'-Bromo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphthalen]-4-yl)ethynyl)diisopropylsilyl)butannitril

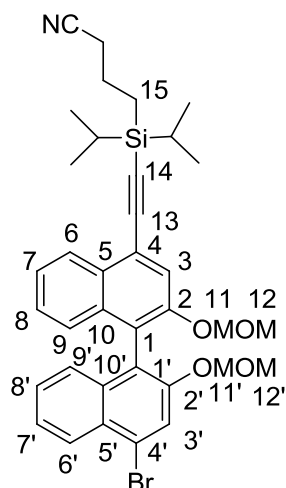


Zu einer Lösung von 400 mg (0.75 mmol) 4,4'-Dibrom-2,2'-di(methoxymethoxy)-binaphthyl **54** in 10.0 mL trockenem THF wurden 156 mg (0.75 mmol) [(3-Cyanopropyl)diisopropylsilyl]acetylen (CPDIPSA), 80 mg (0.12 mmol)  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ , 40 mg Kupferiodid (0.20 mmol) und 6.0 mL Diisopropylamin zugegeben und bei 60°C über Nacht gerührt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $SiO_2$ , Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1).

Ausbeute: 394 mg (0.6 mmol, 80%)

$C_{36}H_{40}NO_4Si$ , 657.2 g/mol

$R_f = 0.5$



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  [ppm], 400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

8.35 (d, 1H, H-6,  $^3J_{6,7} = 8.3$  Hz), 8.23 (d, 1H, H-6',  $^3J_{6',7'} = 8.2$  Hz), 7.92 (s, 1H, H-3), 7.78 (s, 1H, H-3'), 7.41-7.46 (m, 2H, H7, H7'), 7.22-7.28 (m, 2H, H8, H8'), 7.11-7.14 (m, 2H, H9, H9'), 5.08 (d, 1H, H11,  $^2J = -6.9$  Hz), 5.05 (d, 1H, H11',  $^2J = -6.9$  Hz), 5.0 (d, 1H, H11',  $^2J = -6.9$  Hz), 4.95 (d, 1H, H11,  $^2J = -6.9$  Hz), 3.18 (s, 3H, H12), 3.16 (s, 3H, H12'), 2.48 (t, 2H, H-15,  $^3J_{15,\text{Alkyl}} = 7.4$  Hz), 0.92 - 2.01 (m, 18H, H-Alkyl).

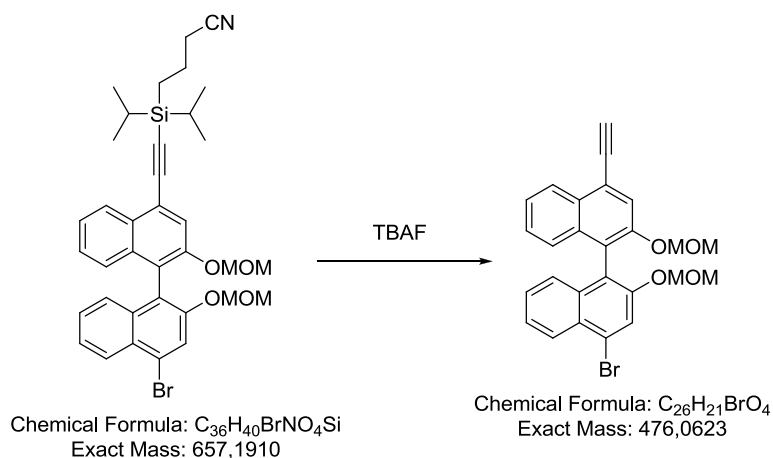
**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  [ppm], 75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

152.1 (C-2), 151.7 (C-2'), 134.3 (C-5), 133.6 (C-5'), 129.9 (C-10), 128.3 (C-10'), 127.1 (C-4'), 127.1 (C-6), 127.0 (C-6'), 126.0 (C-9), 125.7 (C-9'), 125.6 (C-8), 125.4 (C-8'), 125.1 (C-7), 123.5 (C-7'), 122.2 (C-4), 122.0 (C-3), 121.3 (C-1), 121.1 (C-1'), 120.5 (C-3'), 119.6 (CN), 95.0 (C-11), 94.9 (C-11'), 90.4 (C-13), 81.3 (C-14), 56.0 (C-12), 55.9 (C-12'), 9.7 – 21.4 (C-Alkyl).

**MS (ESI):** 680.2  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

**HRMS (ESI):** gemessen: 680.1810, berechnet: 680.1802.

## 52 4-Ethynyl-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalen

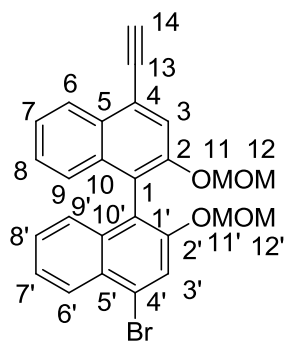


200 mg (0.3 mmol) 4-(((4'-Bromo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphthalen]-4-yl)ethynyl)diisopropylsilyl)butannitril **62** wurden in 20 mL trockenem THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dann wurden 1.3 mL (1.3 mmol, 1M in THF) TBAF-Lösung hinzugegeben. Die Reaktion wurde eine halbe Stunde bei 0°C gerührt, aufgewärmt und nochmal drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Dichlormethan extrahiert und mit Wasser gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 5%iger Schwefelsäure, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $SiO_2$ , Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1).

Ausbeute: 83% (120 mg, 0.25 mmol)

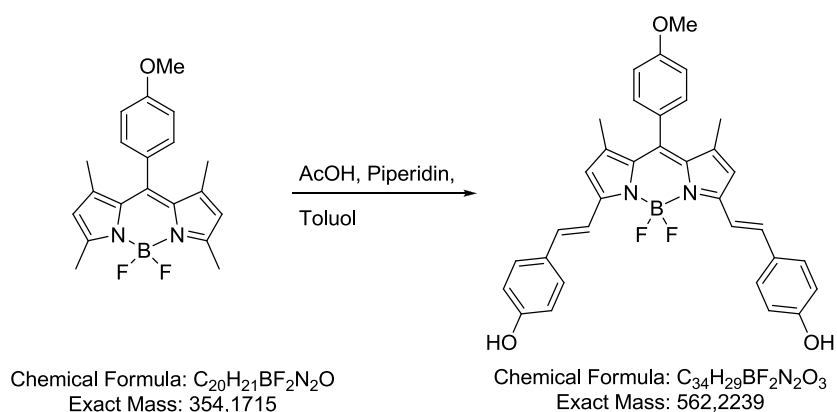
$C_{26}H_{21}BrO_4$ , 476.34 g/mol

$R_f = 0.7$





## 59 4,4'-Difluoro-8-(4-hydroxyphenyl)-1,3,5,7-tetramethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen

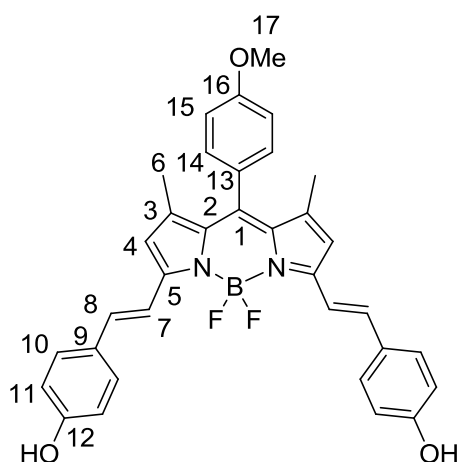


In einem Rundkolben mit Wasserabscheider wurden 200 mg (0.57 mmol) **60** in 40 mL Toluol gelöst. Danach wurden 1.0 mL Piperidin, ein Kristall von *p*-TsOH und 207 mg (1.7 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd zur Lösung gegeben und unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann das Toluol/Wasser-Gemisch abdestilliert. Dann wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt ( $SiO_2$ , Dichlormethan/Essigsäureethylester 9:1).

Ausbeute: 80 mg (0.14 mmol, 25%)

$C_{34}H_{29}BF_2N_2O_3$ , 562.41 g/mol

$R_f = 0.3$





**NMR-Daten:** **$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 400.13 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ), RT:**

8.67 (s, 2H, OH), 7.44 (d, 2H, H-7,  $^3J_{7,8} = 16.7$  Hz), 7.40 (d, 4H, H-10,  $^3J_{10,11} = 8.6$  Hz), 7.29 (d, 2H, H-8,  $^3J_{8,7} = 16.2$  Hz), 7.19 (d, 2H, H-14,  $^3J_{14,15} = 9.1$  Hz), 7.01 (d, 2H, H-15,  $^3J_{15,14} = 9.1$  Hz), 6.81 (d, 4H, H-9,  $^3J_{9,10} = 8.6$  Hz), 1.98 (s, 2H, H-4), 3.76 (s, 3H, H-17), 1.37 (s, 6H, H-6).

 **$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 75.5 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ), RT:**

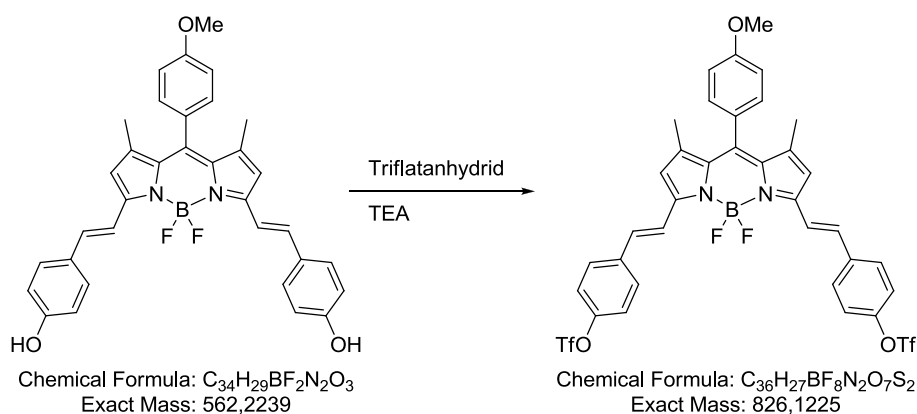
161.3 (C-12), 159.7 (C-16), 153.8 (C-5), 143.1 (C-2), 137.1 (C-7), 130.7 (C-8), 129.8 (C-10, C-12, C-13), 129.3 (C-1), 127.8 (C-9), 118.3 (C-4), 116.8 (C-15), 116.7 (C-3), 115.4 (C-11), 55.7 (C-6), 14.9 (C-17).

 **$^{19}\text{F}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 282.4 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ), RT:**

-137.1 (q)

**MS (ESI):** 585.2  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

**HRMS (ESI):** gemessen: 585.2132, berechnet: 585.2137

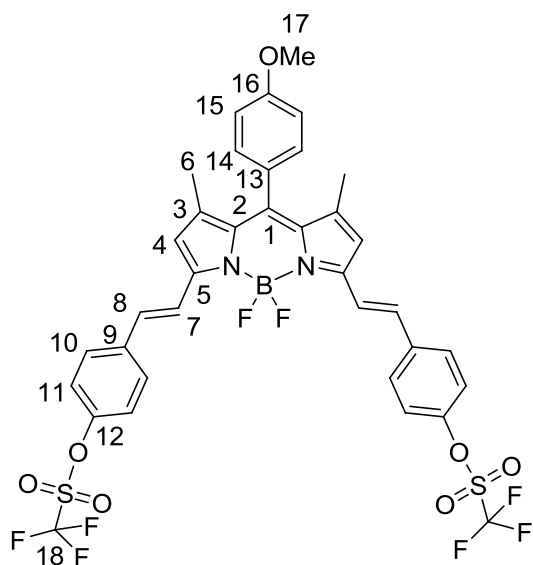
**58** 4,4'-Difluoro-8-(4-Triflatphenyl)-1,3,5,7-tetramethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen

Zu einer Lösung aus 0.22 g (0.39 mmol) **59** in 6.0 mL Triethylamin und 15 mL Dichlormethan wurden bei  $-30^\circ\text{C}$  0.7 mL Trifluormethansulfonsäureanhydrid langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 50 mL Wasser gegeben, mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , Dichlormethan).

Ausbeute: 90% (290 mg, 0.35 mmol)

$C_{36}H_{27}BF_8N_2O_7S_2$ , 826.54 g/mol

$R_f = 0.9$



**NMR-Daten:** **$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

7.73 – 7.67 (m, 6H, H-7, H-10), 7.30 (d, 4H, H-11,  $^3J_{11,10} = 8.9$  Hz), 7.21 (m, 4H, H-8, H-15), 7.04 (d, 2H, H-14,  $^3J_{15,14} = 8.8$  Hz), 6.64 (s, 2H, H-4), 3.89 (s, 3H, H-17), 1.51 (s, 6H, H-6).

 **$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

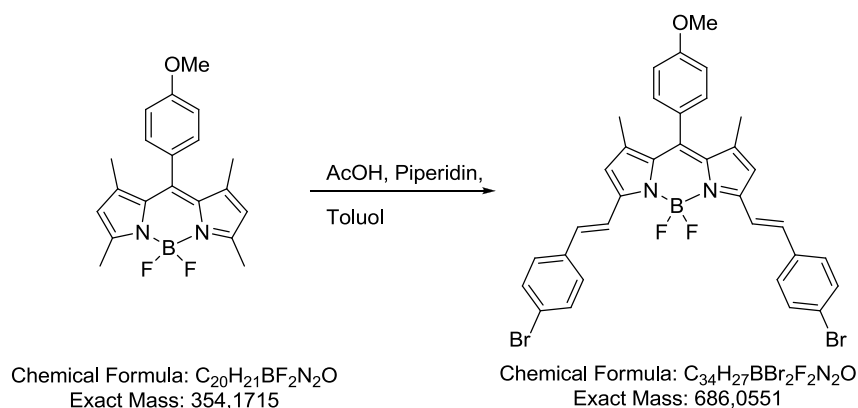
160.3 (C-16), 151.2 (C-5), 149.3 (C-12), 142.8 (C-3), 140.3 (C-2), 136.9 (C-9), 134.1 (C-1), 133.6 (C-8), 129.4 (C-14), 128.9 (C-10), 126.7 (C-13), 121.7 (C-11), 121.0 (C-7), 117.9 (C-15), 118.7 (q, C-18), 114.6 (C-4), 55.3 (C-17), 14.9 (C-6).

 **$^{19}\text{F}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 282.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

-73.0 (Triflat), -137.5.

**MS (ESI):** 849.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

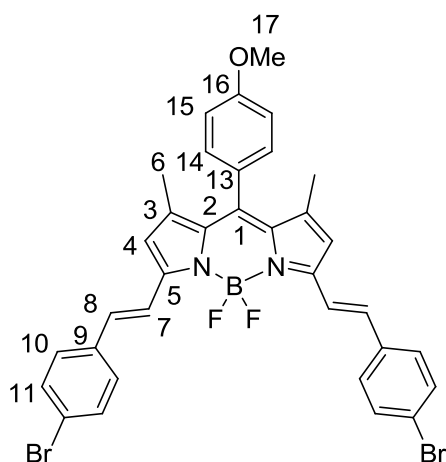
**HRMS (ESI):** gemessen: 848.1139, berechnet: 848.1154.

**61** 4,4'-Difluoro-8-(4-bromophenyl)-1,3,5,7-tetramethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen

60 mg (0.17 mmol) **60** wurden in 7 mL trockenem DMF gelöst. Dazu wurden 121 mg (0.68 mmol) 4-Brombenzaldehyd, 5 Tropfen Essigsäure und 5 Tropfen Piperidin gegeben. Die Lösung wurde in der Mikrowelle erhitzt (10 min., 150°C, 200 Watt). Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt ( $SiO_2$ , Cyclohexan/Dichlormethan 1:1).

Ausbeute: 30 mg (0.044 mmol, 26%)

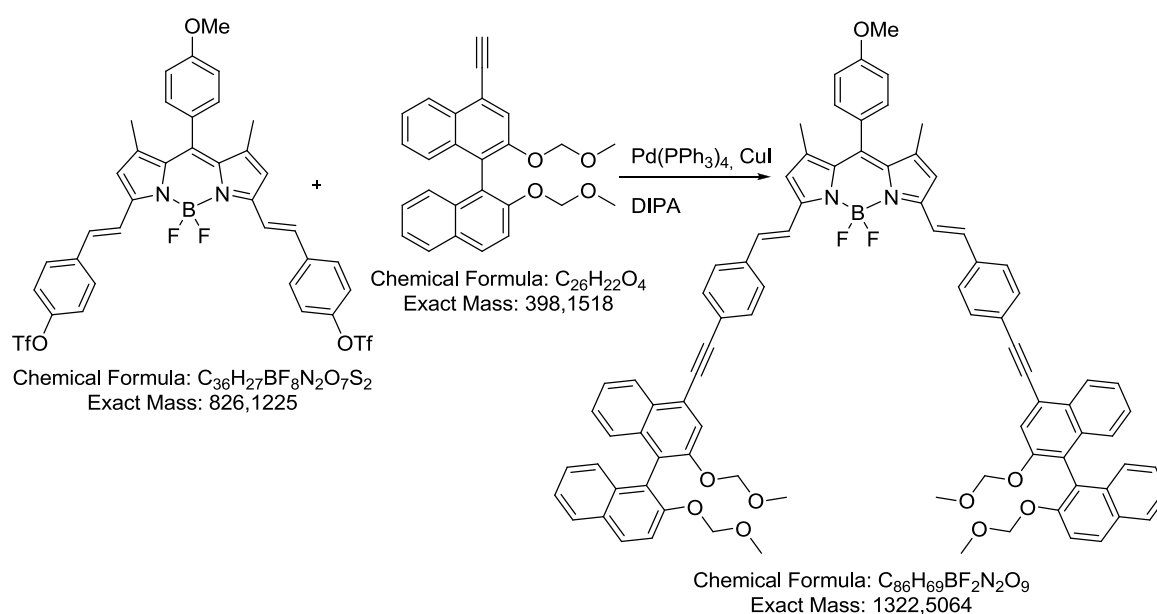
$C_{34}H_{27}BBrF_2N_2O$ , 688.21 g/mol



<sup>1</sup>H-NMR (δ [ppm], 400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>), RT:

7.70 (d, 2H, H-7, <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub> = 16.2 Hz), 7.54 – 7.46 (m, 8H, H-14, H-15), 7.23 – 7.14 (m, 4H, H-8, H-10), 7.03 (d, 2H, H-14, <sup>3</sup>J<sub>14,15</sub> = 8.9 Hz), 6.63 (s, 2H, H-4), 3.89 (s, 3H, H-17), 1.50 (s, 6H, H-6).

#### 64 (rac)-MOM-geschützter BODIPY-Rezeptor

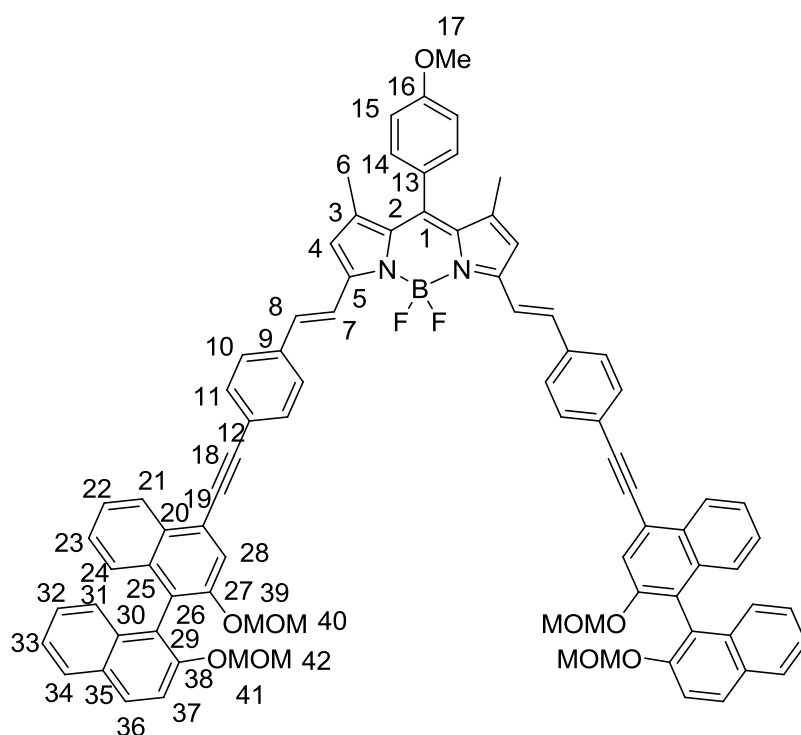


30 mg **58** (0.036 mmol), 3 mg (0.0026 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und 0.8 mg (0.004 mmol) CuI wurden evakuiert und mit Argon belüftet und anschließend in 10 mL Diisopropylamin und 5 mL THF gelöst. Dazu wurde eine Lösung von 42 mg **51** (0.106 mmol) in 5 mL THF getropft und über Nacht auf 60°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan oder 1. Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1, 2. Dichlormethan).

Ausbeute: 10 mg (0.008 mmol, 21%)

C<sub>86</sub>H<sub>69</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>, 1322.51 g/mol

$R_f = 0.3$



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  [ppm], 400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

8.51 (d, 1H, H-21,  $^3J_{21,22} = 8.2$  Hz), 7.96 (d, 1H, H-37,  $^3J_{37,38} = 8.9$  Hz), 7.91 (s, 1H, H-28), 7.88 (d, 1H, H-34,  $^3J_{34,33} = 8.3$  Hz), 7.84 (d, 1H, H-7,  $^3J_{7,8} = 16.4$  Hz), 7.70 – 7.75 (m, 4H, H-10, H-11), 7.58 (d, 1H, H-36,  $^3J_{36,37} = 9.2$  Hz), 7.49 (ddd, 1H, H-22,  $^3J_{22,21} = 8.5$  Hz,  $^3J_{22,23} = 8.1$  Hz,  $^4J_{22,24} = 1.5$  Hz), 7.36 (ddd, 1H, H-33,  $^3J_{33,32} = 8.1$  Hz,  $^3J_{33,34} = 8.1$  Hz,  $^4J_{33,31} = 1.4$  Hz), 7.23 – 7.32 (m, 4H, H-8, H-32, H-15, H-23), 7.17 – 7.21 (m, 2H, H-31, H-24), 7.05 (d, 1H, H-14,  $^3J_{14,15} = 8.7$  Hz), 6.70 (s, 1H, H-4), 5.12 (d, 1H, H-34,  $^2J = -5.1$  Hz), 5.10 (d, 1H, H-34,  $^2J = -5.1$  Hz), 5.02 (d, 1H, H-36,  $^2J = 6.9$  Hz), 5.00 (d, 1H, H-36,  $^2J = 6.9$  Hz), 3.90 (s, 1.5 H, H-17), 3.19 (s, 3H, H-35), 3.16 (s, 1H, H-37), 1.54 (s, 3H, H-6).

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  [ppm], 75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

160.2 (C-16), 152.6 (C-38), 152.2 (C-5), 152.0 (C-27), 142.3 (C-3), 139.3 (C-13), 136.7 (C-9), 135.2 (C-8), 134.1 (C-2), 133.9 (C-20), 133.8 (C-35), 132.1 (C-10), 129.9 (C-26), 129.8 (C-29), 129.6 (C-37), 127.9 (C-34), 127.5 (C-11), 127.0 (13), 126.8 (C-23, C-32), 126.4 (C-15), 126.2 (C-

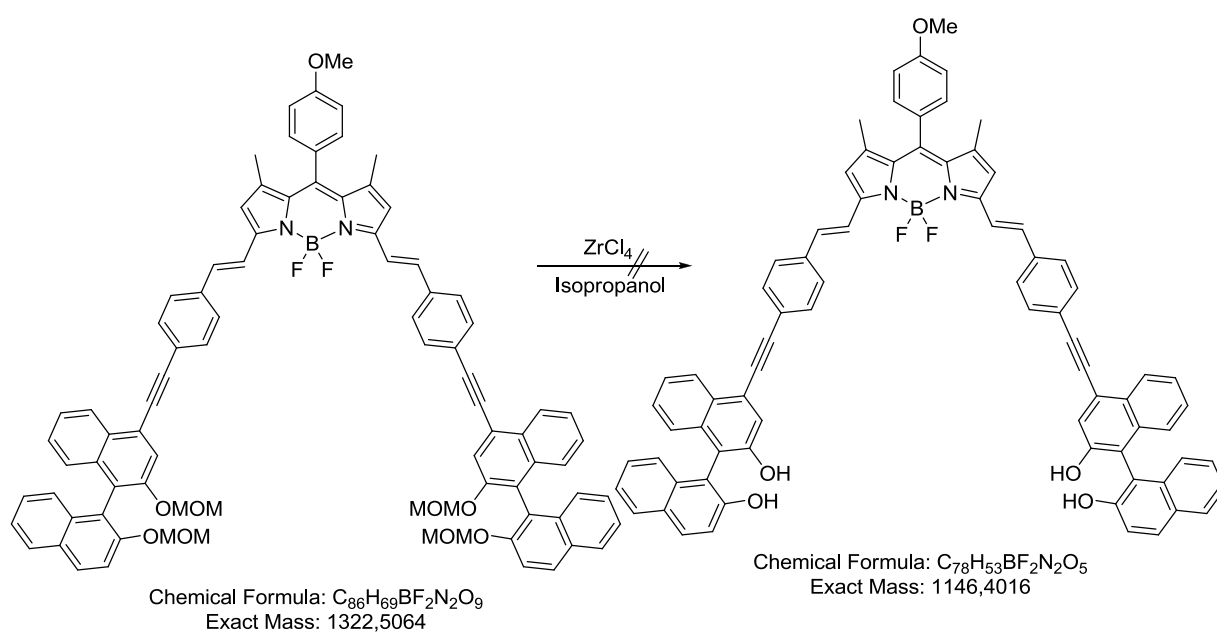
21), 126.0 (C-24), 125.4 (C-31), 125.0 (C-22), 124.1 (C-33), 123.5 (C-25), 123.0 (C-30), 122.0 (C-12), 121.2 (C-28), 120.1 (C-19), 120.6 (C-7), 95.1 (C-39, C-41), 94.9 (C-19), 89.4 (C-18), 55.9 (C-40), 55.8 (C-42), 55.3 (C-17), 14.9 (C-6).

**$^{19}\text{F}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 470.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

-137.5.

**MS (ESI):** 1345.5  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

**HRMS (ESI):** gemessen: 1345.4981, berechnet: 1345.4970.

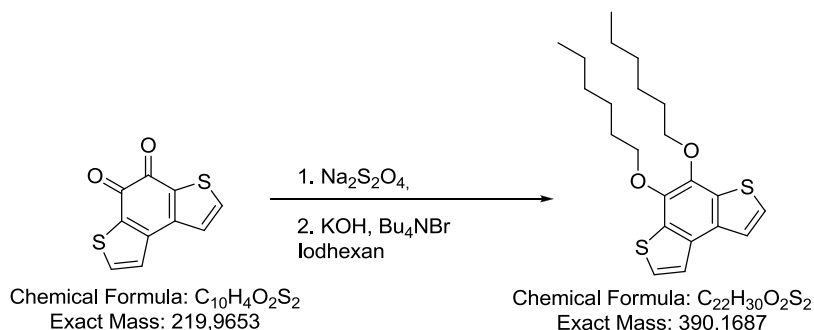
Versuch zur Darstellung von **50** (rac)-BODIPY-Rezeptor

10 mg (7.6  $\mu\text{mol}$ ) **64** und 3.5 mg (15.2  $\mu\text{mol}$ )  $ZrCl_4$  wurden für zwei Stunden in trockenem Isopropanol unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand mit Wasser und Ethylacetat aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das Produkt konnte nicht erhalten werden.



## 7.2.3 Thiophen-Rezeptoren

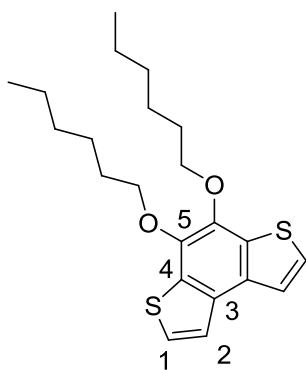
**85** 4,5-Bis(hexyloxy)benzo[1,2-*b*:4,3-*b'*]dithiophen

50 mg (0.22 mmol) Benzo[1,2-*b*:4,3-*b'*]dithiophen-7,8-chinon **86** wurden in 10 mL absolutem DMF gelöst. Dann wurden 0.189 g (1.2 mmol)  $Na_2S_2O_4$  zugegeben und für 15 Minuten gerührt. Nacheinander wurden 0.185 g (3.3 mmol)  $KOH$ , 0.042 g (0.13 mmol) *n*- $Bu_4NBr$  und 0.26 mL (0.373 mg, 1.75 mmol) 1-Iodhexan zugegeben. Die Reaktion wurde 60 Stunden auf 60°C erhitzt. Während des Reaktionsverlaufs entfärbte sich die rote Lösung und wurde nach zwei Tagen gelb. Die Reaktion wurde mit 80 mg  $LiCl$ , gelöst in 10 mL Wasser, gequench und mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt ( $SiO_2$ , Cyclohexan/Dichlormethan 9:1)

Ausbeute: 84 mg (0.20 mmol, 95%)

$C_{22}H_{30}O_2S_2$ , 390.60 g/mol

$R_f = 0.4$

**NMR-Daten:**

**$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

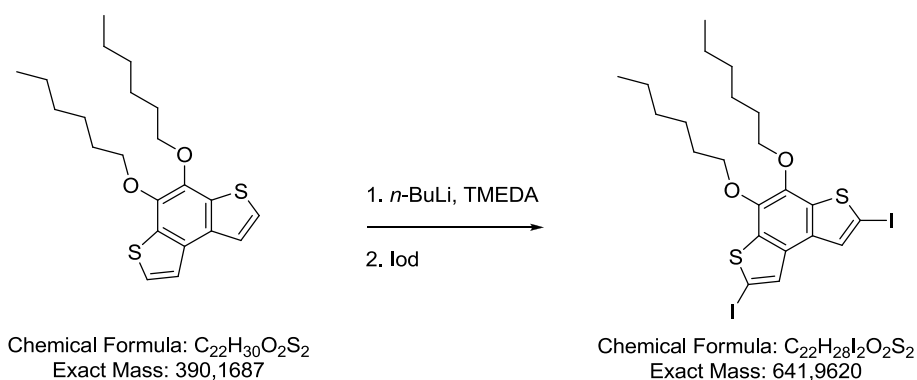
7.63 (d, 2H, H-1,  $^3J_{\text{H1,H2}} = 5.8$  Hz), 7.46 (d, 2H, H-2,  $^3J_{\text{H1,H2}} = 5.8$  Hz), 4.27 (t, 2H, H- $\text{OCH}_2$ ,  $^3J = 6.6$  Hz), 0.92 – 1.89 (m, 11H, H-Hexyl).

**$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

142.2 (C-5), 133.5 (C-3), 131.2 (C-4), 125.5 (C-1), 122.1 (C-2), 73.7 (C- $\text{OCH}_2$ ), 31.6, 25.7, 22.6, 14.0 (C-Hexyl).

**MS (EI):** 390.1  $[\text{M}]^+$ .

**HRMS(EI):** gemessen: 390.1686, berechnet: 390.1687

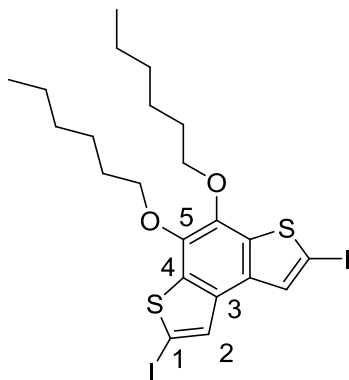
**84** 4,5-Bis(hexyloxy)-2,7-diiodobenzo[1,2-b:4,3-b']dithiophen

Zu einer Lösung von 5 mL trockenem THF wurden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  1.4 mL *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) gegeben und nach 15 Minuten eine Lösung von 180 mg (0.46 mmol) 4,5-Bis(hexyloxy)benzo[1,2-b:4,3-b']dithiophen **85** in 5 mL trockenem THF zugegeben und für 30 Minuten bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Dann wurde eine Lösung von 0.82 g (3.22 mmol) Iod in 5 mL THF zugegeben und die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde mit 5 mL 2 M KOH gequenchet, es wurde Dichlormethan zugegeben und die Phasen getrennt. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan/Essigester 5:1)

Ausbeute: 0.283 g (0.44 mmol, 96%)

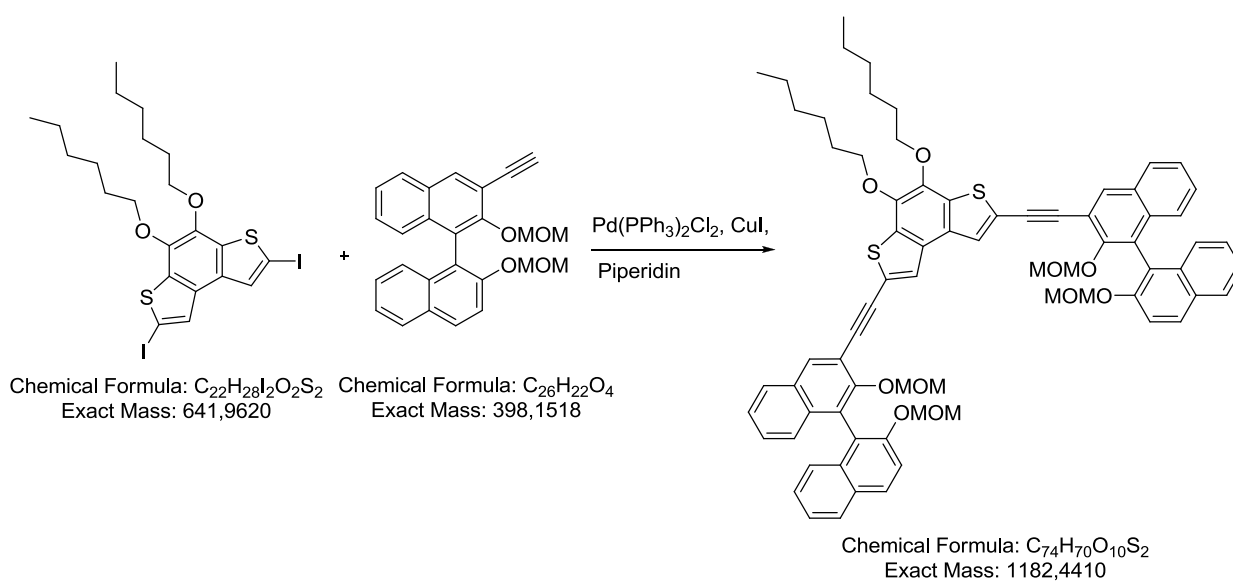
$C_{22}H_{28}I_2O_2S_2$ , 642.40 g/mol

$R_f = 0.8$



**NMR-Daten:****<sup>1</sup>H-NMR (δ [ppm], 400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>), RT:**7.71 (s, 2H, H-2), 4.20 (t, 4H, OCH<sub>2</sub>), 0.9 – 1.85 (m, 22H, H-Hexyl).**<sup>13</sup>C-NMR (δ [ppm], 75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), RT:**141.2 (C-5), 138.2 (C-3), 131.7 (C-2), 130.8 (4), 76.6 (C-1), 73.8 (OCH<sub>2</sub>), 31.6, 30.3, 25.7, 22.6, 14.0 (C-Hexyl).**MS (EI):** 642.0 [M]<sup>+</sup>.**HRMS (EI):** gemessen: 641.9616, berechnet: 641.9620.**Elementaranalyse:** M · 0.5 CH      gemessen:    C 44.06   H 5.63   S 11.56

berechnet:    C 43.79   H 5.13   S 11.76

**83** (R,R)- und (S,S)-2,7-Bis((2,2'-di(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphthalen]-3-yl)ethynyl)-4,5-bis(hexyloxy)benzo[1,2-b:4,3-b']dithiophen

100 mg 4,5-Bis(hexyloxy)-2,7-diiodobenzo[1,2-b:4,3-b']dithiophen **84** (0.16 mmol), 7 mg  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.01 mmol, 6 mol%) und 2.5 mg  $\text{CuI}$  (0.013 mmol, 8 mol%) wurden in einem Schlenkkolben zweimal evakuiert und mit Argon belüftet. Anschließend wurden 15 mL THF und 7 mL Piperidin zugegeben. Dann wurden noch 153 mg **11** (0.4 mmol) in 5 mL THF gelöst zugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gequenchet und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 + 0.5% Triethylamin).

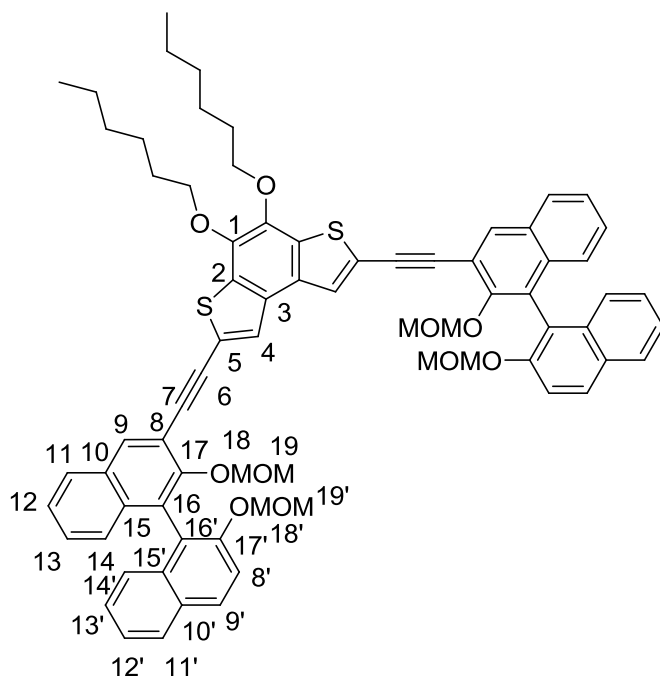
Ausbeute 180 mg (0.15 mmol, 95%)

$\text{C}_{74}\text{H}_{70}\text{O}_{10}\text{S}_2$ , 1183.47 g/mol

$R_f = 0.5$

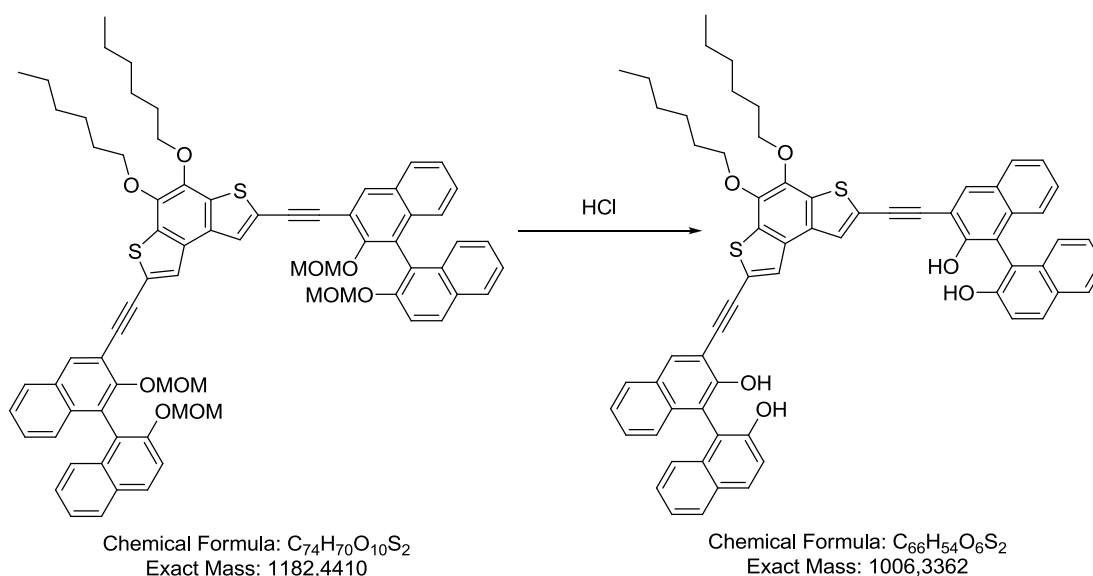
$[\alpha]_D^{20}$ : R =  $+132^\circ$  (c = 0.95, DCM)

S =  $-137^\circ$  (c = 0.95, DCM)





**71** (R,R)- und (S,S)-3,3''-((4,5-Bis(hexyloxy)benzo[1,2-b:4,3-b']dithiophen-2,7-diyl)bis(ethin-2,1-diyl))bis([1,1'-binaphthalen]-2,2'-diol))



Zu einer Lösung von 180 mg (0.15 mmol) 2,7-Bis((2,2'-di(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphthalen]-3-yl)ethinyl)-4,5-bis(hexyloxy)benzo[1,2-b:4,3-b']dithiophen, gelöst in 10 mL THF und 10 mL Methanol wurden 4.5 mL konz. HCl gegeben und über Nacht gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $SiO_2$ , Dichlormethan).

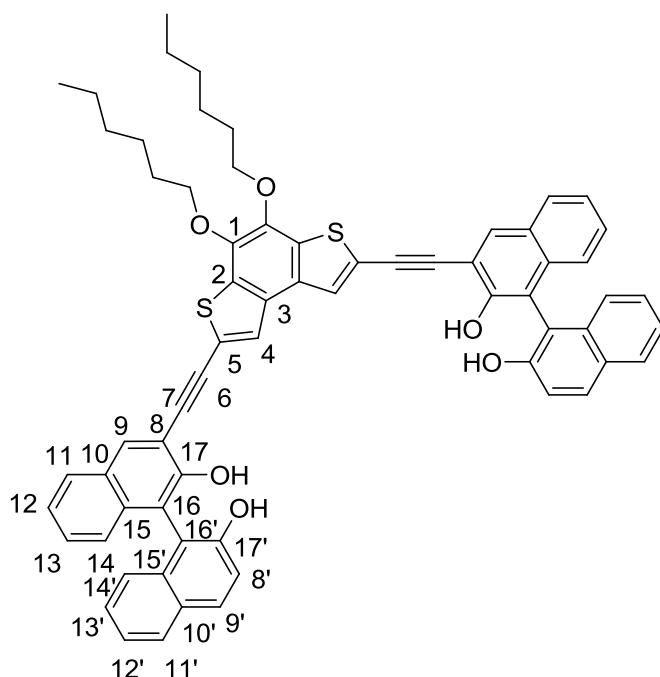
Ausbeute: 150 mg (0.15 mmol, 83%)

$C_{66}H_{54}O_6S_2$ , 1007.26 g/mol

$R_f = 0.6$

$[\alpha]_D^{20}$ : R = +239° (c = 1.0, DCM)

S = -233° (c = 1.0, DCM)

**NMR-Daten:** **$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

8.27 (s, 1H, H-9), 7.97 (d, 1H, H-8',  $^3J_{\text{H}8', \text{H}9'} = 8.9$  Hz), 7.88 – 7.91 (m, 2H, H-11, 11'), 7.81 (s, 1H, H-4), 7.29-7.42 (m, 5H, H-12, 12', 13, 13', 9'), 7.16 (d, 2H, H-14, 14',  $^3J_{\text{H}14', \text{H}13'} = 8.7$  Hz), 4.30 (t, 2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $^3J = 6.5$  Hz), 0.90 – 1.87 (m, 11H, H-Hexyl).

 **$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

152.2 (C-17'), 151.5 (C-17), 142.8 (C-1), 135.1 (C-3), 134.3 (C-9), 133.8 (C-15), 133.3 (C-15'), 131.1 (C-2), 130.5 (C-10), 129.4 (C-8), 128.9 (C-8'), 128.5 (C-10'), 128.4 (C-11, C-11'), 127.4 (C-4), 127.3 (C-13'), 124.8 (C-13), 124.5 (C-14'), 124.3 (C-12), 123.9 (C-14), 122.2 (C-5), 117.7 (C-12'), 112.0 (C-16, 16'), 111.6 (C-9'), 90.0 (C-7), 89.2 (C-6), 73.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 31.6, 30.3, 25.7, 22.6, 14.0 (C-Hexyl).

**MS (MALDI-TOF):** 1006.4 [M].

**HRMS (ESI):** gemessen: 1029.3223, berechnet: 1029.3254.

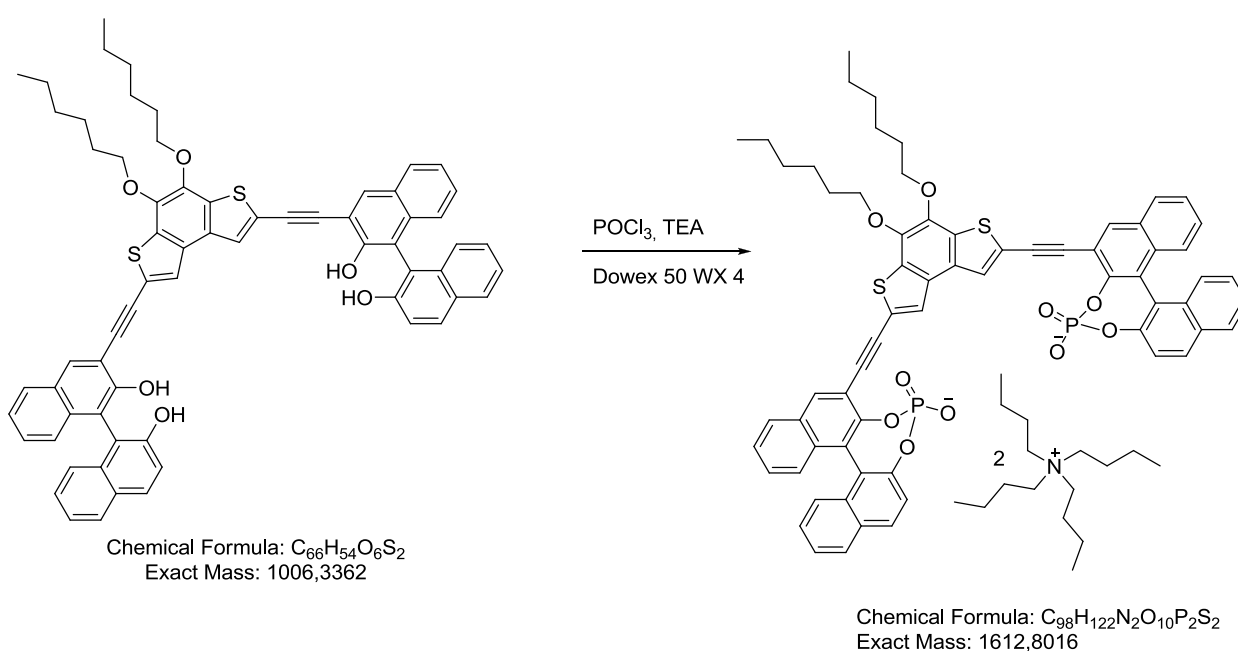


Elementaranalyse:  $M \cdot H_2O$ 

gemessen: C 77.23 H 5.63 S 6.62

berechnet: C 77.32 H 5.51 S 6.25

**88** 2,2'-((4,5-Bis(hexyloxy)benzo[1,2-b:4,3-b']dithiophen-2,7-diyl)bis(ethin-2,1-diyl))bis(4-hydroxydinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-4-oxid)



50 mg (0.05 mmol) **71** wurden in 20 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Dazu wurden 0.02 mL (31 mg, 0.2 mmol)  $POCl_3$  und 0.5 mL trockenes Triethylamin zugegeben und die Lösung wurde für vier Stunden gerührt. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, wurden 20 mL THF/ $H_2O$  zugegeben und für zwölf Stunden bei 40 °C gerührt. 20 mL Dichlormethan und 20 mL Wasser wurden zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Anschließend wurde das Produkt in Dichlormethan/Acetonitril 1:1 gelöst und das Proton mit einem DOWEX 50 WX 4 ( $NH_4^+$  Form) – Kationentauscher gegen Terabutylammonium ausgetauscht. Dazu wurde die Säule mit dem Säulenmaterial DOWEX 50 WX 4 befüllt, mit

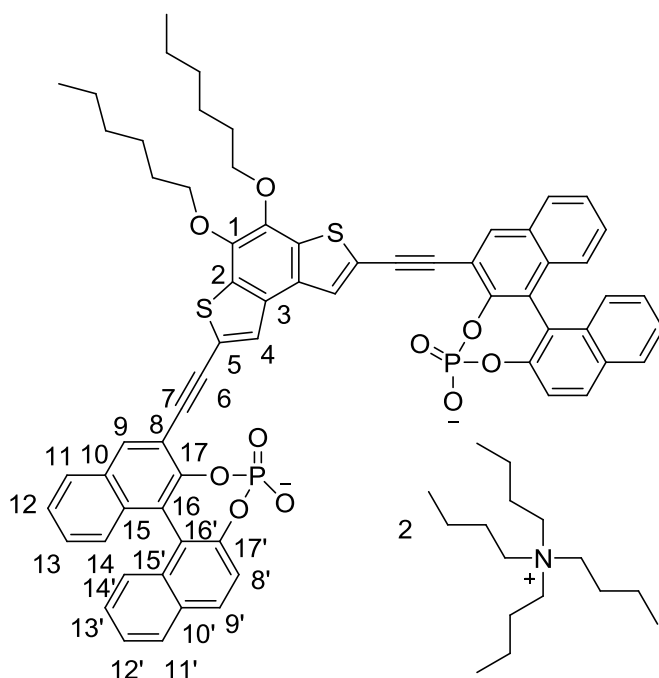
Wasser, 6N Salzsäure und wieder mit Wasser gewaschen bis der Eluent neutral war. Anschließend wurde die Säule mit einer 10%igen Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung eluiert bis der Eluent stark basisch war. Dann wurde die Säule mit viel Wasser gespült bis der Eluent wieder neutral wurde. Danach wurde das Produkt gelöst in Dichlormethan/Acetonitril 1:1 auf die Säule aufgetragen und mehrfach mit dem Laufmittel nachgespült. Anschliessend wurde der Kationentauscher wieder mit Wasser gewaschen und kann durch Zugabe von Tetrabutylammoniumhydroxidlösung wieder aktiviert, bzw. durch Spülen mit Salzsäure wieder in den Ausgangszustand gebracht werden.

Ausbeute: 54 mg (0.048 mmol, 96%)

$C_{98}H_{122}N_2O_{10}P_2S_2$ , 1614,10 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ : R = +107 (c = 1.0, DCM)

S = -106 (c = 1.0, DCM)



**NMR-Daten:** **$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 400.13 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ), RT:**

8.24 (s, 1H, H-9), 8.15 (s, 1H, H-4), 8.01 (d, 1H, H-8',  $^3J_{8',9'} = 8.9$  Hz), 7.93 – 7.97 (m, 2H, H-11, H-11'), 7.48 (d, 1H, H-9',  $^3J_{9',8'} = 8.7$  Hz), 7.40 – 7.43 (m, 2H, H-12, H-12'), 7.21 – 7.26 (m, 4H, H-13, H-13', H-14, H-14'), 4.25 (t, 2H,  $\text{OCH}_2\text{-Hexyl}$ ,  $^3J = 6.6$  Hz), 3.01 (t, 2H,  $\text{NCH}_2\text{-Butyl}$ ), 0.87 – 1.95 (H-Alkyl(Hexyl + Butyl)).

 **$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 75.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ), RT:**

151.3 (C-17'), 150.1 (C-17), 146.0 (C-1), 143.5 (C-3), 135.3 (C-9), 134.5 (C-15), 133.4 (C-15'), 133.2 (C-2), 131.8 (C-10), 131.7 (C-8), 131.2 (C-8'), 131.0 (C-10'), 129.4 (C-11), 129.3 (C-11'), 128.0 (C-4), 127.4 (C-13'), 127.1 (C-13), 127.0 (C-14'), 126.3 (C-12), 125.5 (C-14), 124.0 (C-5), 123.7 (C-12'), 123.4 (C-16), 122.5 (16'), 122.5 (C-9'), 93.5 (C-7), 87.3 (C-6), 74.7 ( $\text{OCH}_2$ ), 59.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 32.3, 31.0, 26.4, 23.3, 14.3 (C-Hexyl), 24.1, 20.3, 13.7 (C-Butyl).

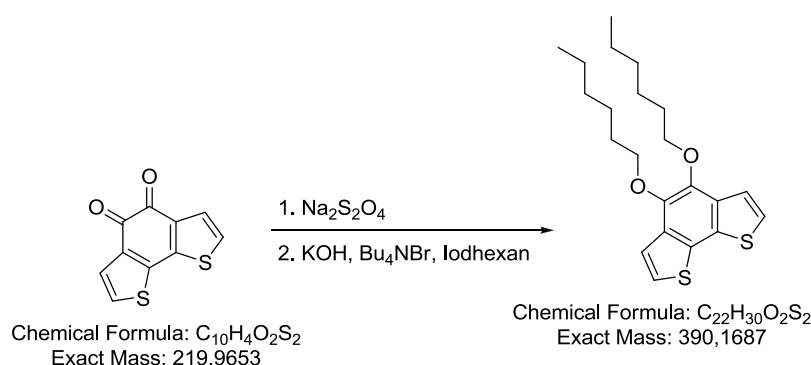
 **$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 132.0 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ), RT:**

4.0 ppm (s, Phosphat)

**MS (ESI negativ):** 564.2  $[\text{M}]^{2-}$ .

**HRMS (ESI negativ):** gemessen: 564.1173, berechnet: 564.1166.

<b>Elementaranalyse:</b> M · 1.5 DCM	gemessen:	C 68.52	H 7.50	N 1.81	S 3.52
	berechnet:	C 68.62	H 7.23	N 1.61	S 3.68

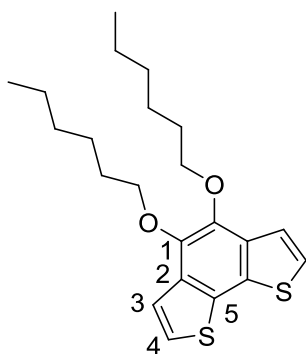
**76** 4,5-bis(hexyloxy)benzo[2,1-b:3,4-b']dithiophen

50 mg (0.22 mmol) Benzo[2,1-b:3,4-b']dithiophene-7,8-quinon **77** wurden in 10 mL trockenem DMF gelöst. Dann wurden 0.189 g (1.2 mmol)  $Na_2S_2O_4$  zugegeben und für 15 Minuten gerührt. Nacheinander wurden 0.185 g (3.3 mmol) KOH, 0.042 g (0.13 mmol)  $n$ - $Bu_4NBr$  und 0.26 mL (0.373 mg, 1.75 mmol) 1-Iodhexan zugegeben. Die Reaktion wurde 60 Stunden auf 60°C erhitzt. Während des Reaktionsverlaufs entfärbte sich die rote Lösung und wurde nach zwei Tagen gelb. Die Reaktion wurde mit 80 mg LiCl, gelöst in 10 mL Wasser, gequench und mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $SiO_2$ , Cyclohexan/Dichlormethan 9:1)

Ausbeute: 40 mg (0.10 mmol, 44%)

$C_{24}H_{34}O_2S_2$ , 418.66 g/mol

$R_f = 0.4$

**NMR-Daten:**

**$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

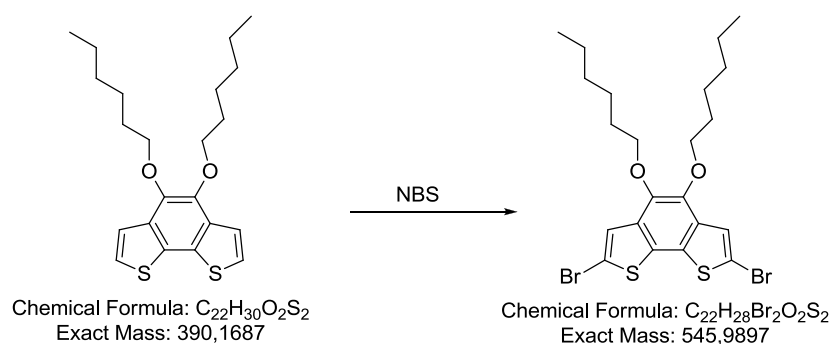
7.50 (d, 1H, H-4,  $^3J_{4,3} = 5.4$  Hz), 7.33 (d, 1H, H-3,  $^3J_{3,4} = 5.5$  Hz), 4.18 (t, 2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $^3J = 6.6$  Hz), 0.90 – 1.83 (m, 11H, H-Hexyl).

**$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

143.4 (C-1), 134.3 (C-5), 129.1 (C-2), 124.1 (C-4), 122.0 (C-3), 74.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 31.7, 30.4, 25.8, 22.6, 14.0 (C-Hexyl).

**MS (EI):** 390.1  $[\text{M}]^+$ .

**HRMS (EI):** gemessen: 390.1681, berechnet: 390.1688.

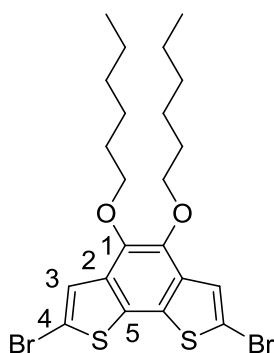
**75** 2,7-dibromo-4,5-bis(hexyloxy)benzo[2,1-b:3,4-b']dithiophen

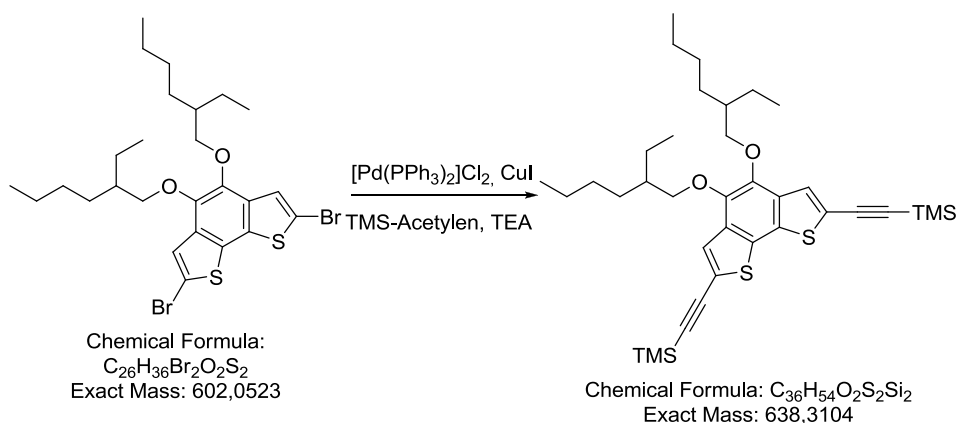
Zu einer Lösung von 510 mg (1.3 mmol) 4,5-bis(hexyloxy)benzo[2,1-b:3,4-b']dithiophen **75** in 15 mL THF wurden bei 0°C 594 mg (3.9 mmol) N-Bromsuccinimid gegeben. Die Reaktion wurde 7 Tage bei RT unter Lichtausschluß gerührt. Die organische Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan, zum Schluß etwas Dichlormethan).

Ausbeute: 596 mg (1.1 mmol, 84%)

$C_{22}H_{28}Br_2O_2S_2$ , 548.39 g/mol

$R_f = 0.5$



**NMR-Daten:** **$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**7.44 (s, 1H, H-3), 4.12 (t, 2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $^3J = 6.6$  Hz), 1.80 – 0.91 (m, 11H, H-Hexyl). **$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 75.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ), RT:**142.8 (C-1), 134.1 (C-5), 129.0 (C-2), 124.6 (C-3), 112.8 (C-4), 74.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 31.6, 30.3, 25.7, 22.6, 14.0 (C-Hexyl).**MS (EI):** 548.0  $[\text{M}]^{++}$ .**HRMS (EI):** gemessen: 545.9898, berechnet: 545.9887.**74** ((4,5-bis((2-ethylhexyl)oxy)benzo[2,1-b:3,4-b']dithiophen-2,7-diyl)bis(ethin-2,1-diyl))bis(trimethylsilan)

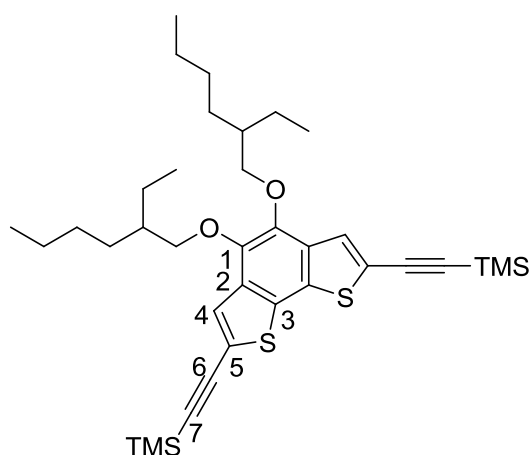
100 mg (0.22 mmol) **73**, 7 mg (0.01 mmol, 4 mol-%)  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]\text{Cl}_2$  und 2.6 mg (0.014 mmol, 6 mol-%) Kupfer(I)-iodid wurden in einem Schlenkcolben zweimal evakuiert und mit Argon belüftet. Anschließend wurden 10 mL trockenes Triethylamin und 0.07 mL (0.014 mmol) Trimethylsilylacetylen (TMSA) mit einer Spritze zugegeben. Die Lösungsmittel wurden unter

vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Dichlormethan 1:1)

Ausbeute: 135 mg (0.21 mmol, 96%)

C<sub>36</sub>H<sub>54</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, 639.11 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.95



#### NMR-Daten:

<sup>1</sup>H-NMR (δ [ppm], 400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>), RT:

7.54 (s, 1H, H-4), 4.01 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.78 – 0.91 (m, 15H, H-Alkyl).

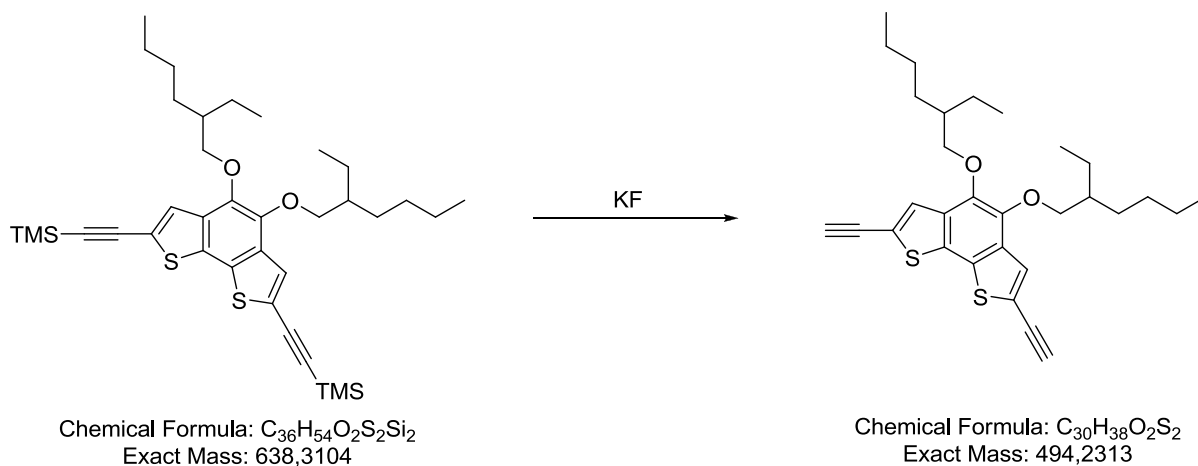
<sup>13</sup>C-NMR (δ [ppm], 75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), RT:

143.7 (C-1), 134.5 (C-2), 128.7 (C-3), 127.3 (C-4), 121.7 (C-5), 101.3 (C-6), 97.5 (C-7), 77.2 (OCH<sub>2</sub>), 40.6, 30.3, 29.1, 23.8, 23.1, 14.1, 11.2 (C-Alkyl), 0.3 (C-TMS).

MS (ESI): 639.3 [M]<sup>+</sup>.

HRMS (EI): gemessen: 638.3104, berechnet: 638.3095.



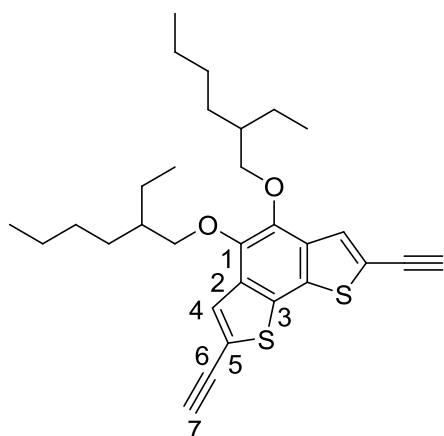
**72** 4,5-bis((2-ethylhexyl)oxy)-2,7-diethynylbenzo[2,1-b:3,4-b']dithiophen

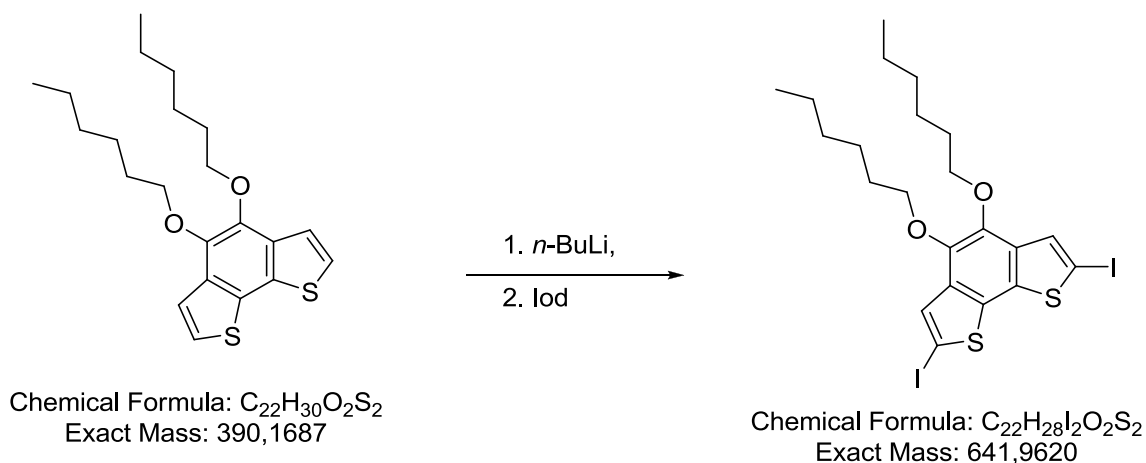
Zu einer Lösung von 200 mg (0.31 mmol, 1 Äquiv.) **74** in 10 mL Methanol/Tetrahydrofuran (1:1) wurden 47 mg (0.8 mmol, 2.6 Äquiv.) Kaliumfluorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Die Verbindung konnte nicht rein erhalten werden.

Ausbeute: 147 mg (0.3 mmol, 96%)

$C_{30}H_{38}O_2S_2$ , 494.75 g/mol

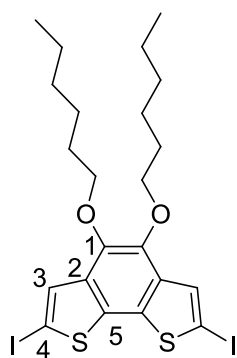


**NMR-Daten:** **$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**7.62 (s, 1H, H-4), 3.47 (s, 1H, H-7), 5.02 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 0.92 – 1.77 (15H, H-Alkyl).**MS (EI):** 494.2  $[\text{M}]^{+}$ .**HRMS:** nicht möglich**79 2,7-Diod-4,5-bis(hexyloxy)benzo[2,1-b:3,4-b']dithiophen**

Zu einer Lösung aus 10 mL THF wurden bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  1.4 mL  $n\text{-BuLi}$  (1.6 M in Hexan) gegeben und 10 min. gerührt. Dann wurden 180 mg 4,5-bis(hexyloxy)benzo[2,1-b:3,4-b']dithiophen **76** (0.46 mmol) in 5 mL THF zugegeben und weitere 30 min. gerührt. Dann wurden 0.82 g (3.22 mmol) Iod in 5 mL THF zugegeben und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 2 M KOH abgebrochen, mit Chloroform extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 283 mg (0.44 mmol, 96%)

 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{I}_2\text{O}_2\text{S}_2$ , 642.4 g/mol

**NMR-Daten:**

**$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

7.63 (s, 1H, H-3), 4.12 (t, 2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $^3J = 6.6$  Hz), 1.80 – 0.92 (m, 11H, H-Hexyl).

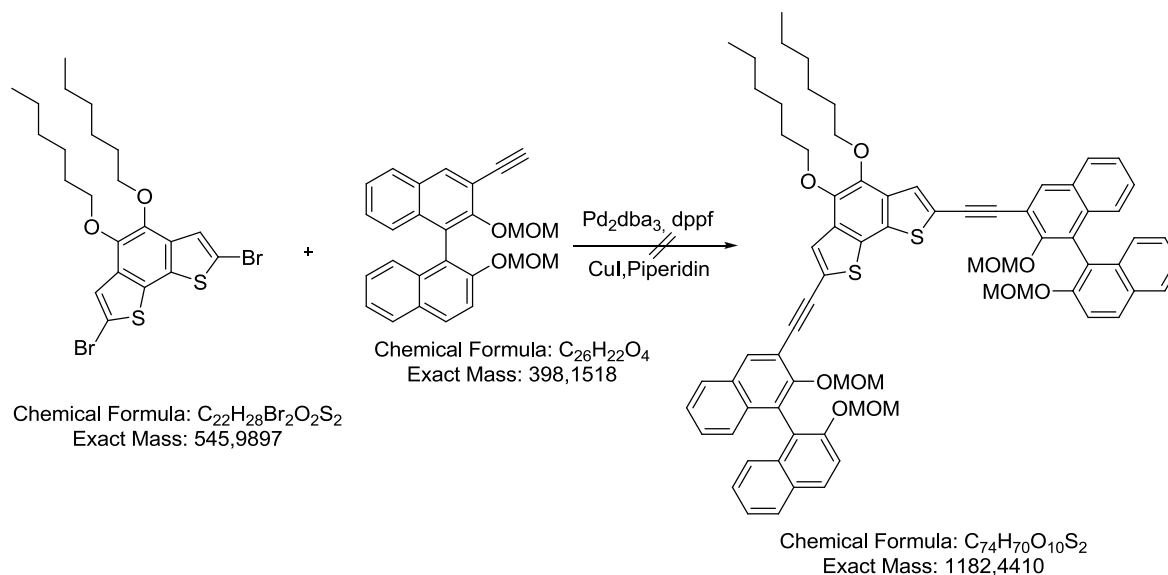
**$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

142.1 (C-1), 135.4 (C-5), 132.5 (C-2), 131.7 (C-3), 75.2 (C-4), 74.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 31.6, 30.3, 25.7, 22.6, 14.0 (C-Hexyl).

**MS (EI):** 642.0  $[\text{M}]^+$ .

**HRMS (EI):** gemessen: 641.9625, berechnet: 641.9614.

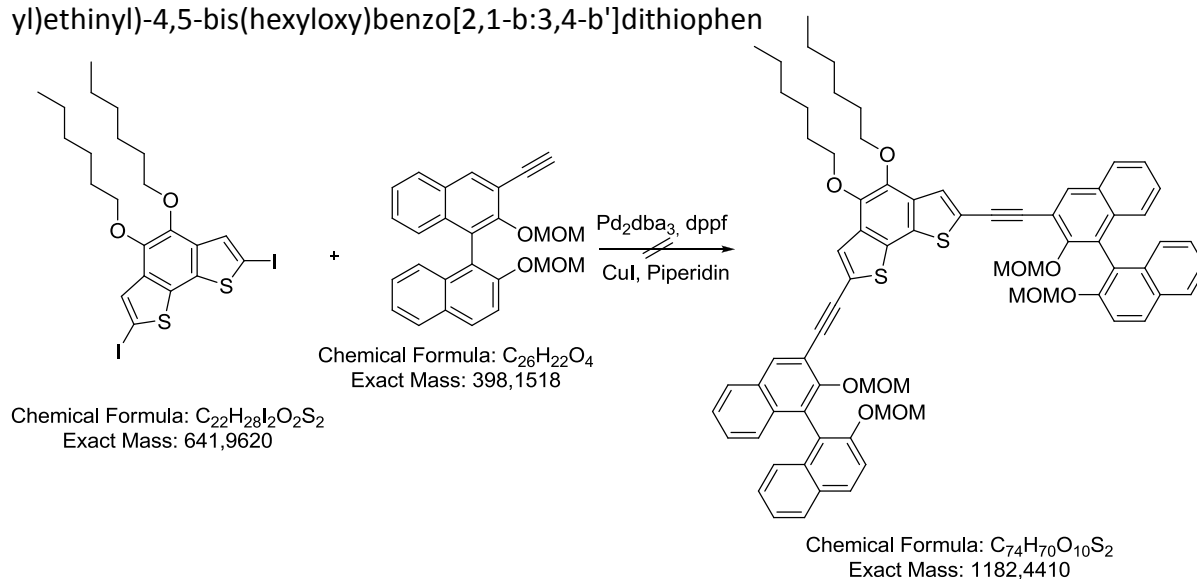
Versuch zur Darstellung von **81** 2,7-Bis((2,2'-bis(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphthalen]-3-yl)ethynyl)-4,5-bis(hexyloxy)benzo[2,1-b:3,4-b']dithiophen



176 mg (0.44 mmol) 2,2'-Bis(methoxymethoxy)-3-trimethylsilylethynyl-1,1'-binaphthyl **11**, 100 mg (0.18 mmol) 2,7-dibromo-4,5-bis(hexyloxy)benzo[2,1-b:3,4-b']dithiophen **75**, 20.0 mg (6 mol-% Pd)  $Pd_2dba_3 \cdot CHCl_3$  und 12 mg (6 mol-%) dppf sowie 4 mg (12 mol-%) CuI wurden in einen Schlenkkolben jeweils zweimal evakuiert und mit Argon belüftet. Anschließend wurden 15 mL trockenes THF und 7 mL Piperidin zugegeben und die Mischung bei 45-50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde nach dem Abkühlen mit 10 mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung gequenchet, über Celite® filtriert und der Rückstand gründlich mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wurde dann wiederholt mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt ( $SiO_2$ , Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 + 0.5% Triethylamin).

Das Produkt konnte nicht rein erhalten werden.

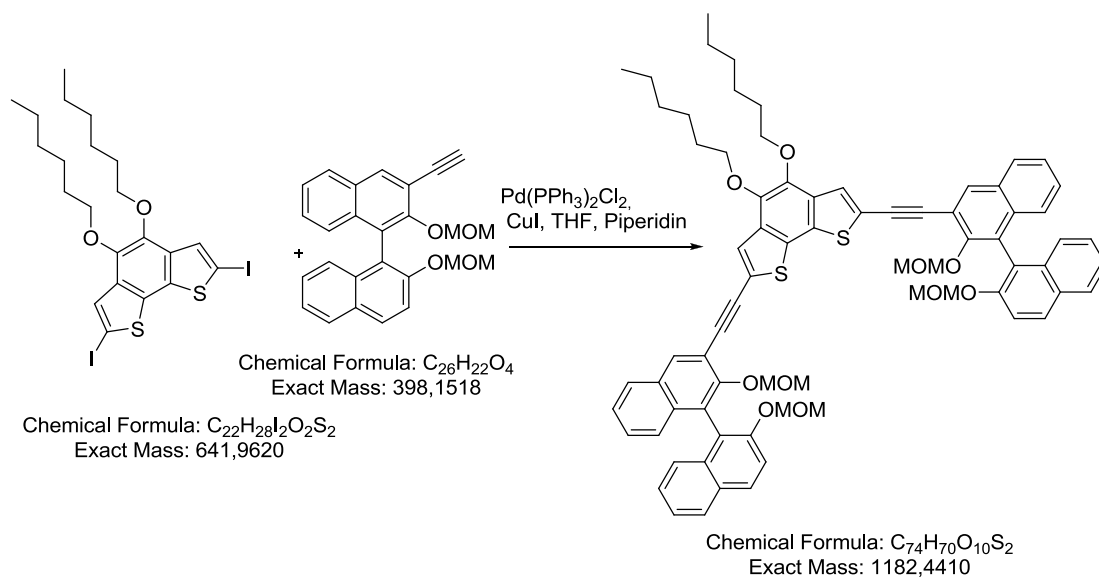
Versuch zur Darstellung von **81** 2,7-Bis((2,2'-bis(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphtalen]-3-yl)ethynyl)-4,5-bis(hexyloxy)benzo[2,1-b:3,4-b']dithiophen



243 mg (0.68 mmol) 2,2'-Bis(methoxymethoxy)-3-trimethylsilylethynyl-1,1'-binaphthyl **11**, 180 mg (0.28 mmol) 2,7-Diod-4,5-bis(hexyloxy)benzo[2,1-b:3,4-b']dithiophen **79**, 32.0 mg (6 mol-% Pd)  $Pd_2dba_3 \cdot CHCl_3$  und 19 mg (6 mol-%) dppf sowie 6 mg (12 mol-%) CuI wurden in einen Schlenk Kolben jeweils zweimal evakuiert und mit Argon belüftet. Anschließend wurden 25 mL trockenes THF und 12 mL Piperidin zugegeben und die Mischung bei 45°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde nach dem Abkühlen mit 10 mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung gequenchet, über Celite® filtriert und der Rückstand gründlich mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wurde dann wiederholt mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt ( $SiO_2$ , Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 + 0.5% Triethylamin).

Das Produkt konnte nicht rein erhalten werden.

**81** 2,7-Bis((2,2'-bis(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphthalen]-3-yl)ethynyl)-4,5-bis(hexyloxy)benzo[2,1-b:3,4-b']dithiophen



130 mg 2,7-Diiod-4,5-bis(hexyloxy)benzo[2,1-b:3,4-b']dithiophen **79** (0.21 mmol), 9 mg  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (0.013 mmol, 6 mol%) und 3.3 mg CuI (0.017 mmol, 8 mol%) wurden in einem Schlenkkolben zweimal evakuiert und mit Argon belüftet. Anschließend wurden 20 mL THF und 9 mL Piperidin zugegeben. Dann wurden noch 199 mg (0.4 mmol) 2,2'-Bis(methoxymethoxy)-3-trimethylsilylethynyl-1,1'-binaphtyl **11** in 7 mL THF gelöst zugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gequenchet und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt ( $SiO_2$ , Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 + 0.5% Triethylamin).

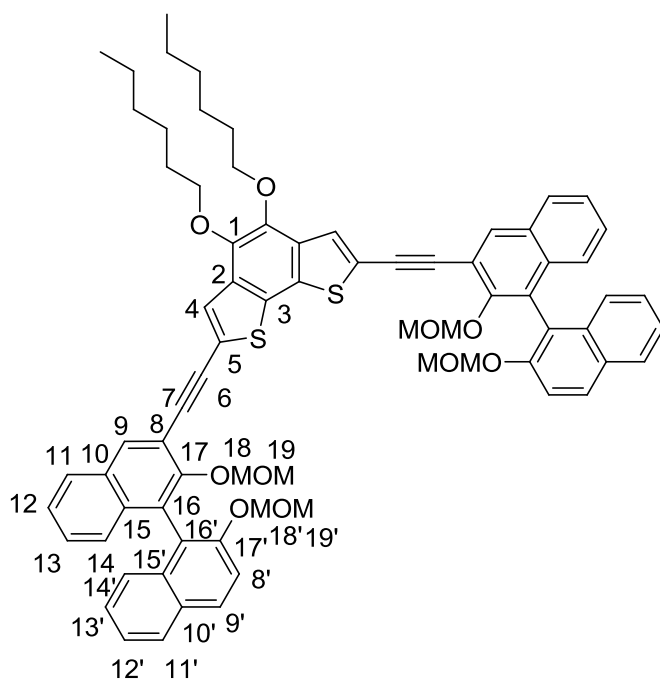
Ausbeute: 180 mg (0.44 mmol, 95%)

$C_{74}H_{70}O_{10}S_2$ , 1183.47 g/mol

$R_f = 0.4$

$[\alpha]_D^{20}$ : R = +183° (c = 1.0, DCM)

S = -177° (c = 1.0, DCM)

**NMR-Daten:** **$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

8.26 (s, 1H, H-9), 7.99 (d, 1H, H-8',  $^3J_{\text{H}8', \text{H}9'} = 7.8$  Hz), 7.87 – 7.89 (m, 2H, H-11, 11'), 7.67 (s, 1H, H-4), 7.60 (d, 1H, H-9',  $^3J_{\text{H}9', \text{H}8'} = 7.6$  Hz), 7.36 – 7.45 (m, 2H, H-12, 12'), 7.27–7.32 (m, 2H, H-13, 13'), 7.19 – 7.23 (m, 2H, H-14, 14'), 5.17 (d, 1H, H-18',  $^2J_{\text{H}-26'} = -5.7$  Hz), 5.01 – 5.03 (m, 2H, H-18, 18'), 4.90 (d, 1H, H-18',  $^2J_{\text{H}-26'} = -5.7$  Hz), 4.18 (t, 2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $^3J = 6.5$  Hz), 3.17 (s, 3H, H19'), 2.80 (s, 3H, H19), 0.93 – 1.86 (m, 11H, H-Hexyl).

 **$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  [ppm], 75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RT:**

152.9 (C-17'), 152.6 (C-17), 143.4 (C-1), 134.9 (C-3), 1334.0 (C-15, C-15', C-9), 130.4 (C-10), 129.9 (C-2), 129.6 (C-8), 128.9 (C-8'), 127.8 (C-11, C-11'), 127.3 (C-13'), 126.8 (C-10'), 126.7 (C-13), 126.3 (C-4), 126.1 (C-14'), 125.6 (C-12), 125.5 (C-14), 124.2 (C-12'), 122.0 (C-5), 120.2 (C-16'), 117.0 (C-16), 116.6 (H-9'), 99.0 (C-18'), 95.1 (C-18), 92.8 (C-7), 86.8 (C-6), 74.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 56.5 (C-19), 56.0 (C-19'), 31.7, 30.4, 25.8, 22.6, 14.0 (C-Hexyl).





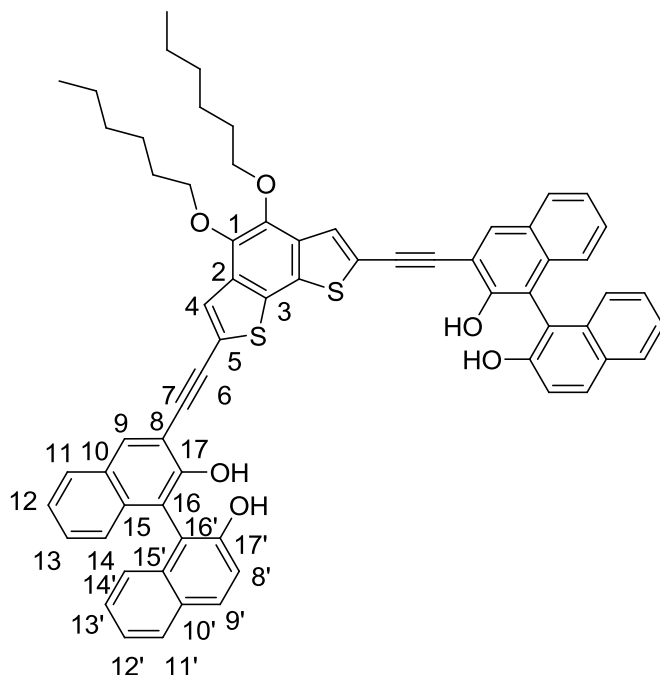
Ausbeute: 133 mg (0.14 mmol, 92%)

$C_{66}H_{54}O_6S_2$ , 1006.26 g/mol

$R_f = 0.4$

$[\alpha]_D^{20}$ : R = +250° (c = 1.0, DCM)

S = -268° (c = 1.0, DCM)



#### NMR-Daten:

##### $^1H$ -NMR ( $\delta$ [ppm], 400.13 MHz, $CDCl_3$ ), RT:

8.26 (s, 1H, H-9), 7.97 (d, 1H, H-8',  $^3J_{H8', H9'} = 9.0$  Hz), 7.88 – 7.91 (m, 2H, H-11, 11'), 7.71 (s, 1H, H-4), 7.31-7.40 (m, 5H, H-12, 12', 13, 13', 9'), 7.16 (d, 2H, H-14, 14',  $^3J_{H14', H13'} = 9.0$  Hz), 4.17 (d, 2H,  $OCH_2$ ,  $^3J = 6.6$  Hz), 0.92 – 1.84 (m, 11H, H-Hexyl).

##### $^{13}C$ -NMR ( $\delta$ [ppm], 75.5 MHz, $CDCl_3$ ), RT:

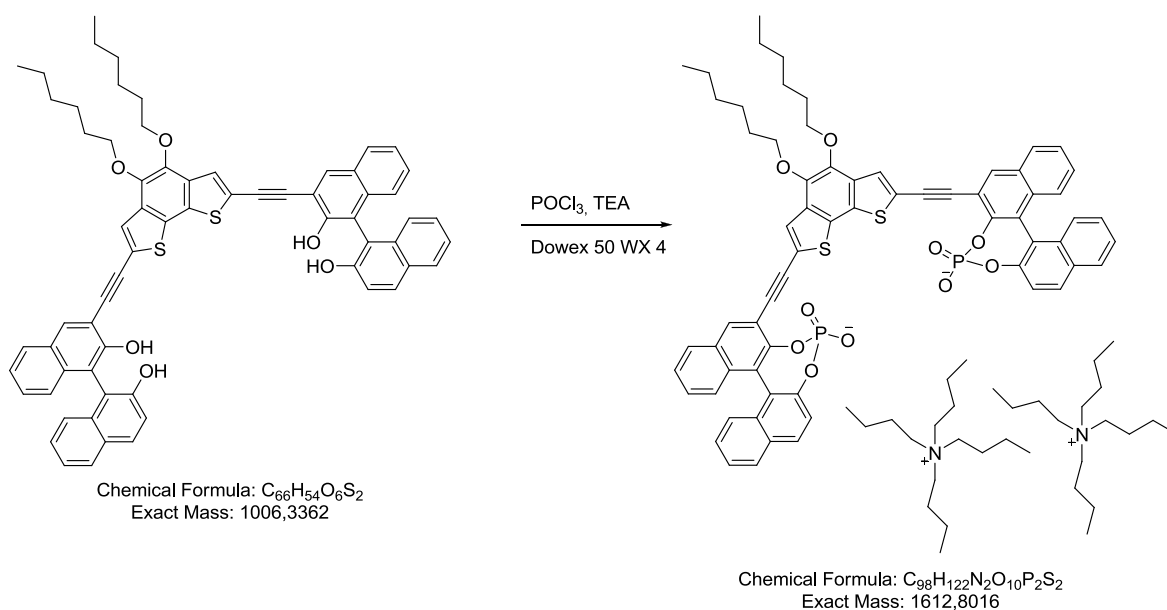
152.2 (C-17'), 151.6 (C-17), 143.5 (C-1), 135.0 (C-3), 134.5 (C-9), 133.8 (C-15), 133.3 (C-15'), 129.4 (C-2), 129.1 (C-10), 128.9 (C-8), 128.9 (C-8'), 128.6 (C-10'), 128.4 (C-11, C-11'), 127.6

(C-4), 127.3 (C-13'), 124.8 (C-13), 124.5 (C-14'), 124.2 (C-12), 123.9 (C-14), 121.2 (C-5), 117.7 (C-12'), 112.0 (C-16), 111.9 (16'), 111.6 (C-9'), 90.0 (C-7), 88.9 (C-6), 74.5 (OCH<sub>2</sub>), 31.7, 30.3, 25.7, 22.6, 14.0 (C-Hexyl).

**MS (ESI):** 1029.3 [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** gemessen: 1029.3270, berechnet: 1029.3254.

**82** 2,2'-((4,5-Bis(hexyloxy)benzo[2,1-b:3,4-b']dithiophen-2,7-diyl)bis(ethin-2,1-diyl))bis(4-hydroxydinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-4-oxid)



50 mg (0.05 mmol) **70** wurden in 20 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Dazu wurden 0.02 mL (31 mg, 0.2 mmol) POCl<sub>3</sub> und 0.5 mL trockenes Triethylamin zugegeben und die Lösung wurde für vier Stunden gerührt. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, wurden 20 mL THF/H<sub>2</sub>O zugegeben und für zwölf Stunden bei 40 °C gerührt. 20 mL Dichlormethan und 20 mL Wasser wurden zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

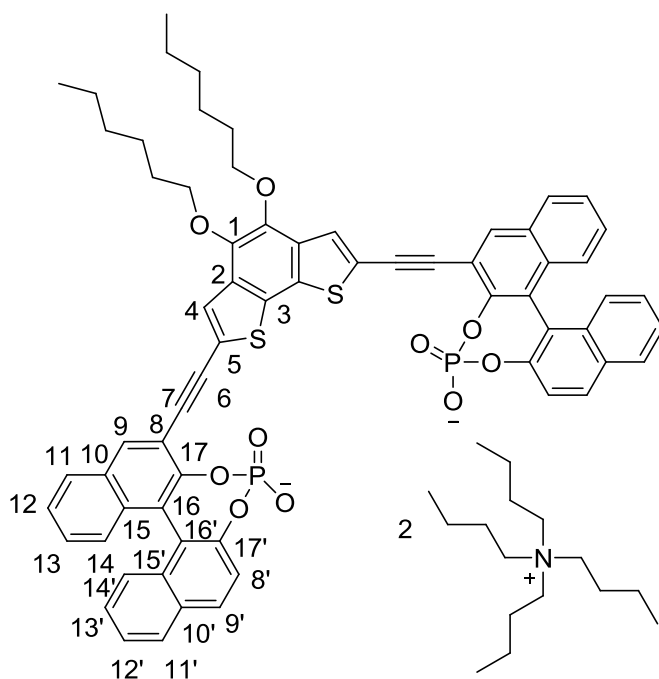
Der Kationenaustausch wurde analog zur Verbindung **88** durchgeführt.

Ausbeute: 54 mg (0.05 mmol, 96%)

$C_{66}H_{50}O_{10}P_2S_2$ , 1614.10 g/mol

$[\alpha]_D^{20}$ : R = +76° (c = 1.0, DCM)

S = -71° (c = 1.0, DCM)



#### NMR-Daten:

##### $^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$ [ppm], 400.13 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}$ ), RT:

8.23 (s, 1H, H-9), 8.02 (d, 1H, H-8',  $^3J_{8',9'} = 8.9$  Hz), 7.93 – 7.97 (m, 2H, H-11, H-11'), 7.76 (s, 1H, H-4), 7.43 – 7.49 (m, 3H, H-9', H-12, H-12'), 7.29 – 7.24 (m, 4H, H-13, H-13', H-14, H-14'), 4.20 (t, 2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $^3J = 6.7$  Hz), 3.00 (t, 2H,  $\text{NCH}_2\text{-Butyl}$ ), 0.85 – 1.51 (H-Alkyl(Hexyl + Butyl)).

##### $^{13}\text{C-NMR}$ ( $\delta$ [ppm], 75.5 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}$ ), RT:

152.2 (C-17'), 151.6 (C-17), 143.5 (C-1), 135.0 (C-3), 134.5 (C-9), 133.8 (C-15), 133.3 (C-15'), 129.4 (C-2), 129.1 (C-10), 128.9 (C-8), 128.9 (C-8'), 128.6 (C-10'), 128.4 (C-11, C-11'), 127.6

(C-4), 127.3 (C-13'), 124.8 (C-13), 124.5 (C-14'), 124.2 (C-12), 123.9 (C-14), 121.2 (C-5), 117.7 (C-12'), 112.0 (C-16), 111.9 (16'), 111.6 (C-9'), 90.0 (C-7), 88.9 (C-6), 74.5 (OCH<sub>2</sub>), 58.4 (NCH<sub>2</sub>), 31.7, 31.8, 30.4, 25.8, 22.7, 13.7 (C-Hexyl), 23.6, 19.6, 13.1 (C-Butyl).

**<sup>31</sup>P-NMR (δ [ppm], 162.0 MHz, CD<sub>3</sub>CN), RT:**

6.4 ppm (s, Phosphat)

**MS (ESI):** 564.1 [M]<sup>2-</sup>.

**HRMS (ESI):** gemessen: 564.1186, berechnet: 564.1166.

<b>Elementaranalyse:</b> M · 3 DCM · 2 H <sub>2</sub> O	gemessen:	C 63.61 H 7.18 N 1.35 S 3.09
	berechnet:	C 63.68 H 6.98 N 1.47 S 3.37

## 8. Literatur

- [1] H. Lis, N. Sharon, *Spektrum der Wissenschaften* **1993**, 66-74.
- [2] T. K. Lindhorst, *Chem. unserer Zeit* **2000**, 34, 38-52.
- [3] J. Lehmann "Kohlenhydrate - Chemie und Biologie", Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1996**.
- [4] J. Berg "Biochemistry", 5, W. H. Freeman, New York, **2002**.
- [5] C. R. Bertozzi, L. L. Kiessling, *Science* **2001**, 291, 2357-2364.
- [6] A. Pal, M. Bérubé, D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1492-1495.
- [7] A. Pal, M. Bérubé, D. G. Hall, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 1534-1537.
- [8] D. Voet, J. G. Voet, C. W. Pratt "Fundamentals of Biochemistry 2nd Edition", John Wiley & Sons, Inc., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, **2006**.
- [9] X. Zeng, C. S. Andrade, M. L. Oliveira, X.-L. Sun, *Anal. Bioanal. Chem.* **2012**, 402, 3161-3176.
- [10] Y. Hiramatsu, H. Tsujishita, H. Kondo, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4547-4553.
- [11] N. P. Barwell, M. P. Crump, A. P. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7673-7676.
- [12] N. P. Barwell, M. P. Crump, A. P. Davis, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 7809-7812.
- [13] D. B. Walker, G. Joshi, A. Davis, *Cell Mol. Life Sci.* **2009**, 66, 3177-3191.
- [14] J.-M. Lehn "Supramolecular Chemistry", VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokio, **1995**.
- [15] J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27, 89-112.
- [16] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 91-116.
- [17] S. M. Borisov, O. S. Wolfbeis, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 423-461.
- [18] K. Cammann, U. Lemke, A. Rohen, J. Sander, H. Wilken, B. Winter, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 519-541.
- [19] J. Wang, *Chem. Rev.* **2007**, 108, 814-825.
- [20] A. M. G. H. Greiling "Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie", 3. Auflage, Schattauer, Stuttgart, **1995**.
- [21] [chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/4/cm/kinetik.vlu/Page/vsc/de/ch/4/cm/kinetik/enzymtest.vscml.html](http://chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/4/cm/kinetik.vlu/Page/vsc/de/ch/4/cm/kinetik/enzymtest.vscml.html) (30.10.2013).
- [22] P. Gründler "Chemische Sensoren", 1. Auflage, Springer, Berlin, **2004**.
- [23] A. Heller, *Annual Review of Biomedical Engineering* **1999**, 1, 153-175.
- [24] A. P. Davis, R. S. Wareham, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2979-2996.
- [25] Anthony P. Davis, R. S. Wareham, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3160-3179.
- [26] S. Shinkai, M. Takeuchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 40-51.
- [27] Y. Aoyama, Y. Tanaka, H. Toi, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 634-635.

- [28] Y. Kikuchi, Y. Kato, Y. Tanaka, H. Toi, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1349-1354.
- [29] Y. Kikuchi, Y. Tanaka, S. Sutarto, K. Kobayashi, H. Toi, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10302-10306.
- [30] R. P. Bonar-Law, A. P. Davis, *J. Chem. Soc.* **1989**, 1050-1052.
- [31] K. M. Bhattarai, A. P. Davis, J. J. Perry, C. J. Walter, S. Menzer, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8463-8473.
- [32] K. M. Bhattarai, R. P. Bonar-Law, A. P. Davis, B. A. Murray, *J. Chem. Soc.* **1992**, 752-754.
- [33] S. Anderson, U. Neidlein, V. Gramlich, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1596-1600.
- [34] S. Anderson, U. Neidlein, F. Diederich, V. Gramlich, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1722-1725.
- [35] A. S. Droz, U. Neidlein, S. Anderson, P. Seiler, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 2243-2289.
- [36] A. Bähr, B. Felber, K. Schneider, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1346-1376.
- [37] O. Rusin, V. Král, *Chem. Commun.* **1999**, 2367-2368.
- [38] O. Rusin, K. Lang, V. Král, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 655-663.
- [39] O. Rusin, V. Král, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4235-4238.
- [40] Y. Ferrand, E. Klein, N. P. Barwell, M. P. Crump, J. Jiménez-Barbero, C. Vicent, G.-J. Boons, S. Ingale, A. P. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1775-1779.
- [41] Y. Ferrand, E. Klein, N. P. Barwell, M. P. Crump, J. Jiménez-Barbero, C. Vicent, G.-J. Boons, S. Ingale, A. P. Davis, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1807-1811.
- [42] A. Lützen, F. Thiemann, S. Meyer, *Synthesis* **2002**, 2771-2777.
- [43] F. Thiemann "Design, Synthese und Evaluation von auf 9,9'-Spirobifluorenen basierenden Rezeptoren", Shaker Verlag, Aachen, **2004**.
- [44] A. Lützen, M. Hapke, S. Meyer, *Synthesis* **2002**, 2289-2295.
- [45] A. Laures "Synthese und Erkennungseigenschaften von nicht-kovalent aufgebauten Rezeptoren zur Erkennung von Monosacchariden", Diplomarbeit, **2010**.
- [46] M. Hapke "Synthese von Metallkomplexen als Rezeptoren für Monosaccharide, Dissertation", Universität Oldenburg, Shaker Verlag Aachen, **2003**.
- [47] P. J. Cragg "A practical guide to supramolecular chemistry", John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, **2005**.
- [48] J. W. Steed, J. L. Atwood "Supramolecular Chemistry 2nd Edition", John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, **2009**.
- [49] R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, C. R. Woods, J. S. Siegel, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 173-180.
- [50] G. Haberhauer, T. Oeser, F. Rominger, *Chem. Commun.* **2005**, 2799-2801.
- [51] C. Döbler, H. J. Kreuzfeld, *J. Prakt. Chem.* **1983**, *325*, 1021-1026.

- [52] V. v. Richter, *Chem. Ber.* **1873**, 6, 1249-1260.
- [53] L. Meca, D. Reha, Z. Havlas, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5677-5680.
- [54] G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2363-2364.
- [55] T. Katsuki, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 131-147.
- [56] J. Brussee, J. L. G. Groenendijk, J. M. Koppele, A. C. A. Jansen, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3313-3319.
- [57] L. F. Tietze, T. Eicher 2., Thieme, Stuttgart, **1999**.
- [58] Q.-S. Hu, D. Vitharana, L. Pu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2123-2126.
- [59] X.-W. Yang, J.-H. Sheng, C.-S. Da, H.-S. Wang, W. Su, R. Wang, A. S. C. Chan, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 295-296.
- [60] W. E. Bachmann, L. B. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1462-1468.
- [61] R. G. Shepherd, J. L. Fedrick, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1965**, 4, 145-423.
- [62] K. R. A. S. Sandanayake, K. Nakashima, S. Shinkai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1621-1622.
- [63] F. M. Romero, R. Ziessel, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6471-6474.
- [64] S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, 54, 263-303.
- [65] J. Bunzen "Synthese enantiomerenreiner BINOL-Liganden zur Darstellung helicaler mehrkerniger Metallkomplexe", Shaker Verlag, Aachen, **2009**.
- [66] C. Gütz "Synthese von Liganden mit unterschiedlichen Metallkoordinationseinheiten und deren Selbstorganisation zu metallosupramolekularen Aggregaten", Shaker Verlag, Aachen, **2013**.
- [67] T. W. Bell, N. M. Hext, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 589-598.
- [68] K. Wannajuk, M. Jamkatoke, T. Tuntulani, B. Tomapatanaget, *Tetrahedron* **2012**, 68, 8899-8904.
- [69] N. DiCesare, J. R. Lakowicz, *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 6834-6840.
- [70] N. DiCesare, J. R. Lakowicz, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9105-9108.
- [71] J.-H. Liao, C.-T. Chen, H.-C. Chou, C.-C. Cheng, P.-T. Chou, J.-M. Fang, Z. Slanina, T. J. Chow, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3107-3110.
- [72] A. Treibs, F.-H. Kreuzer, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 718, 208-223.
- [73] H. J. Wories, J. H. Koek, G. Lodder, J. Lugtenburg, R. Fokkens, O. Driessen, G. R. Mohn, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1985**, 104, 288-291.
- [74] F. J. Monsma, A. C. Barton, H. Chol Kang, D. L. Brassard, R. P. Haugland, D. R. Sibley, *J. Neurochem.* **1989**, 52, 1641-1644.
- [75] G. Ulrich, R. Ziessel, A. Harriman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1184-1201.
- [76] G. Ulrich, R. Ziessel, A. Harriman, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1202-1219.
- [77] R. P. H. H. C. Kang, *US Patent US4774339* **1988**.
- [78] T. T. S. Murase, A. Kohama, *Eur. Patent. 1253151a* **2002**.

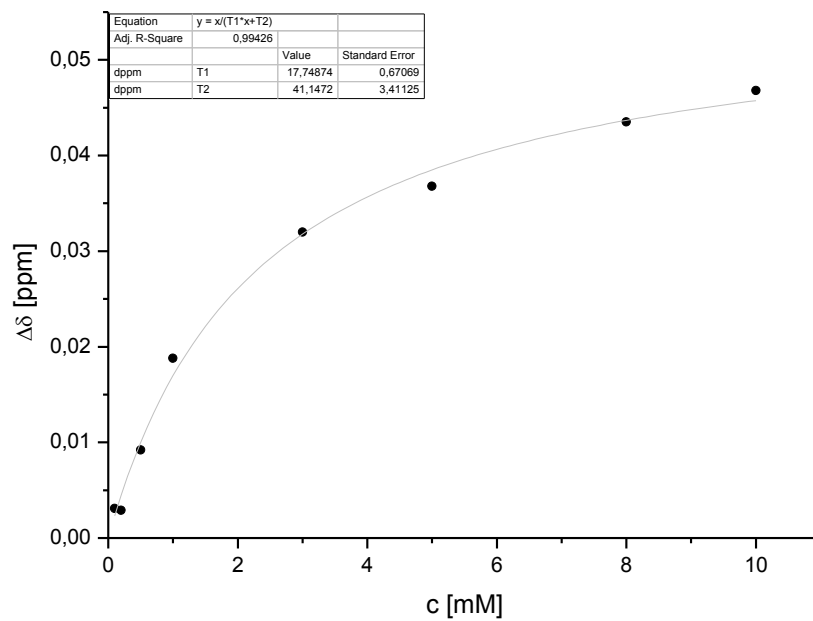
- [79] C. Goze, G. Ulrich, R. Ziessel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4445-4448.
- [80] H. Kim, A. Burghart, M. B. Welch, J. Reibenspies, K. Burgess, *Chem. Commun.* **1999**, 1889-1890.
- [81] M. Wada, S. Ito, H. Uno, T. Murashima, N. Ono, T. Urano, Y. Urano, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6711-6713.
- [82] G. Ulrich, R. Ziessel, A. Haefele, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4298-4311.
- [83] L. Huang, X. Yu, W. Wu, J. Zhao, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2594-2597.
- [84] M. Baruah, W. Qin, C. Flors, J. Hofkens, R. A. L. Vallée, D. Beljonne, M. Van der Auweraer, W. M. De Borggraeve, N. Boens, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 5998-6009.
- [85] B. Ingenfeld "Diplomarbeit", **2012**.
- [86] T. Bura, P. Retailleau, G. Ulrich, R. Ziessel, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1109-1117.
- [87] M. S. Newman, V. Sankaran, D. R. Olson, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3237-3242.
- [88] H.-F. Chow, M.-K. Ng, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2251-2262.
- [89] L. Küchler "unveröffentlichte Ergebnisse", **2013**.
- [90] G. Gaefke, S. Höger, *Synthesis* **2008**, *2008*, 2155-2157.
- [91] R. Ziessel, T. Bura, J.-H. Olivier, *Synlett* **2010**, 2304-2310.
- [92] G. Barbarella, M. Melucci, G. Sotgiu, *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 1581-1593.
- [93] I. F. Perepichka, D. F. Perepichka, H. Meng, F. Wudl, *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 2281-2305.
- [94] M. Halik, H. Klauk, U. Zschieschang, G. Schmid, W. Radlik, S. Ponomarenko, S. Kirchmeyer, W. Weber, *J. Appl. Phys.* **2003**, *93*, 2977-2981.
- [95] M. Mazzeo, V. Vitale, F. Della Sala, M. Anni, G. Barbarella, L. Favaretto, G. Sotgiu, R. Cingolani, G. Gigli, *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 34-39.
- [96] M. L. Capobianco, M. Naldi, M. Zambianchi, G. Barbarella, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8181-8184.
- [97] M. L. Capobianco, G. Barbarella, A. Manetto, *Molecules* **2012**, *17*, 910-933.
- [98] R. Gatti, M. G. Gioia, A. M. Di Pietra, *Anal. Chim. Acta* **2002**, *474*, 11-20.
- [99] A. Meyer, E. Sigmund, F. Luppertz, G. Schnakenburg, I. Gadaczek, T. Bredow, S.-S. Jester, S. Höger, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1180-1187.
- [100] A. Meyer, *Dissertation, Uni Bonn* **2013**,
- [101] T. Chen, G.-B. Pan, H. Wettach, M. Fritzsche, S. Höger, L.-J. Wan, H.-B. Yang, B. H. Northrop, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1328-1333.
- [102] H. Wynberg, H. J. M. Sinnige, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1969**, *88*, 1244-1245.
- [103] C.-H. Chen, C.-H. Hsieh, M. Dubosc, Y.-J. Cheng, C.-S. Hsu, *Macromolecules* **2009**, *43*, 697-708.
- [104] Y. Zhang, J. Zou, H.-L. Yip, K.-S. Chen, J. A. Davies, Y. Sun, A. K. Y. Jen, *Macromolecules* **2011**, *44*, 4752-4758.
- [105] F. A. Arroyave, C. A. Richard, J. R. Reynolds, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6138-6141.



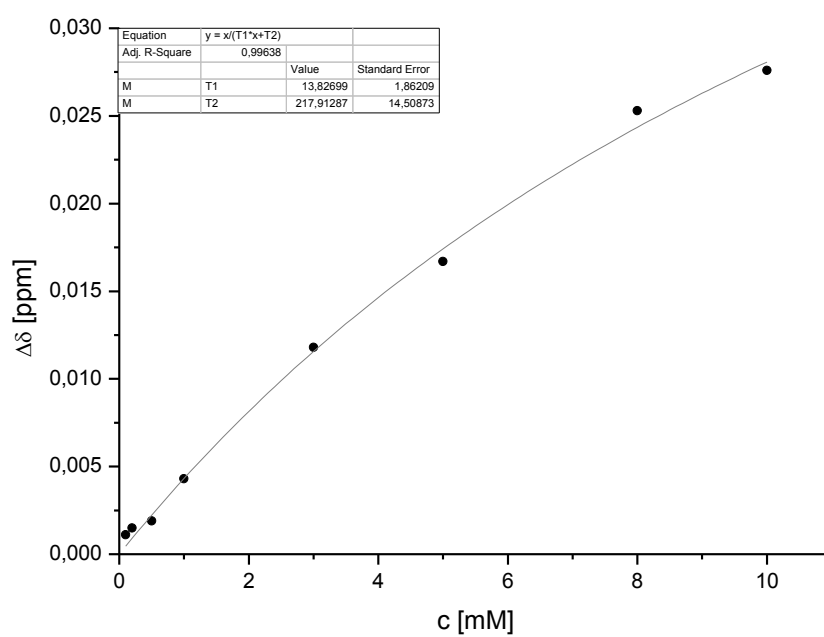
- [106] G. Venkataramana, P. Dongare, L. N. Dawe, D. W. Thompson, Y. Zhao, G. J. Bodwell, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2240-2243.
- [107] P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305-1323.
- [108] F. P. Schmidtchen "*Isothermal Titration Calorimetry in Supramolecular Chemistry*", Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2007**.
- [109] L. Fielding, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6151-6170.
- [110] K. Hirose, *Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2001**, *39*, 193-209.
- [111] G. Das, A. D. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3675-3678.
- [112] R. P. Bonar-Law, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 259-271.
- [113] C. Grave, D. Lentz, A. Schäfer, P. Samori, J. P. Rabe, P. Franke, A. D. Schlüter, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6907-6918.
- [114] A. B. Naidu, E. A. Jaseer, G. Sekar, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3675-3679.

## 9. NMR-Titrationsen

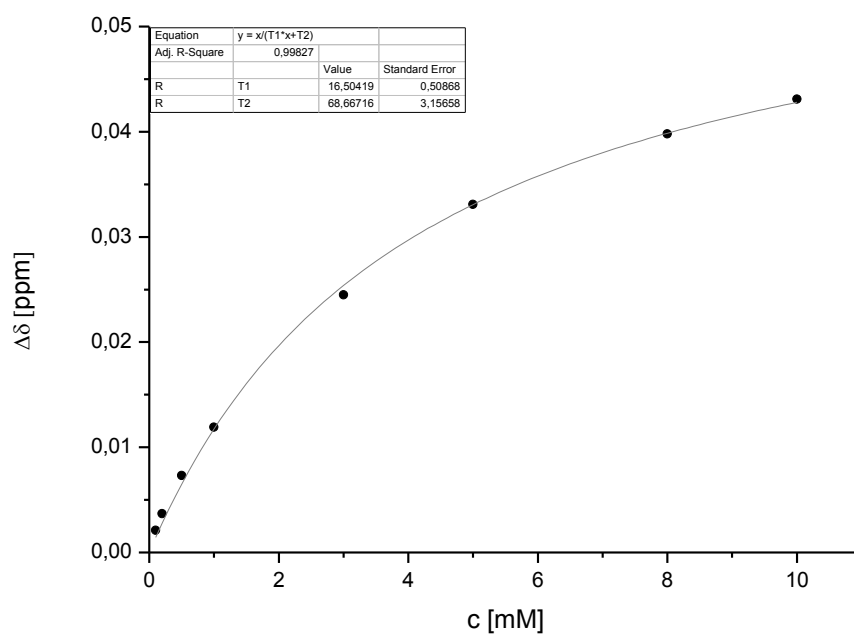
### 9.1 Auswertung der 1:1-Komplexe



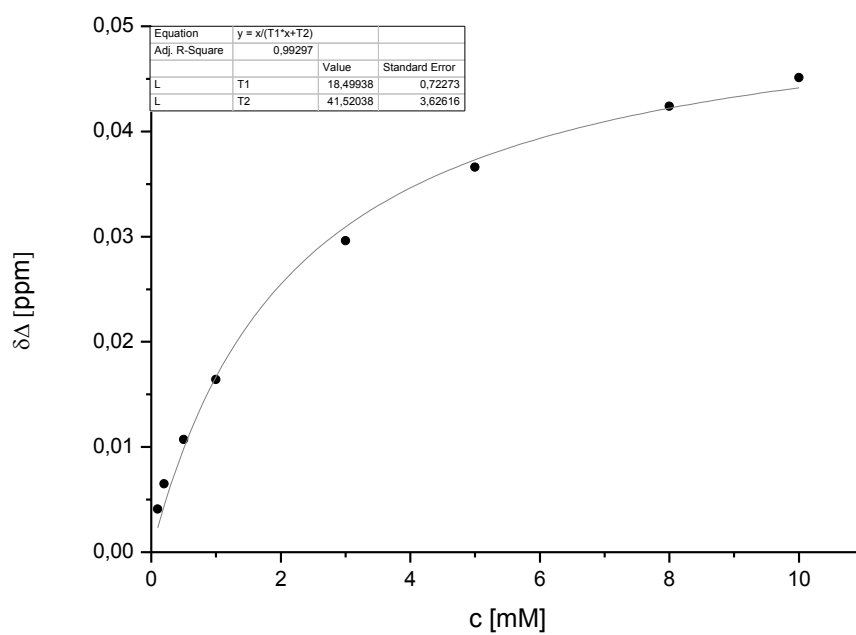
**Abb. 9. 1** (S,S)-**88** mit Methyl- $\beta$ -D-galactopyranosid.



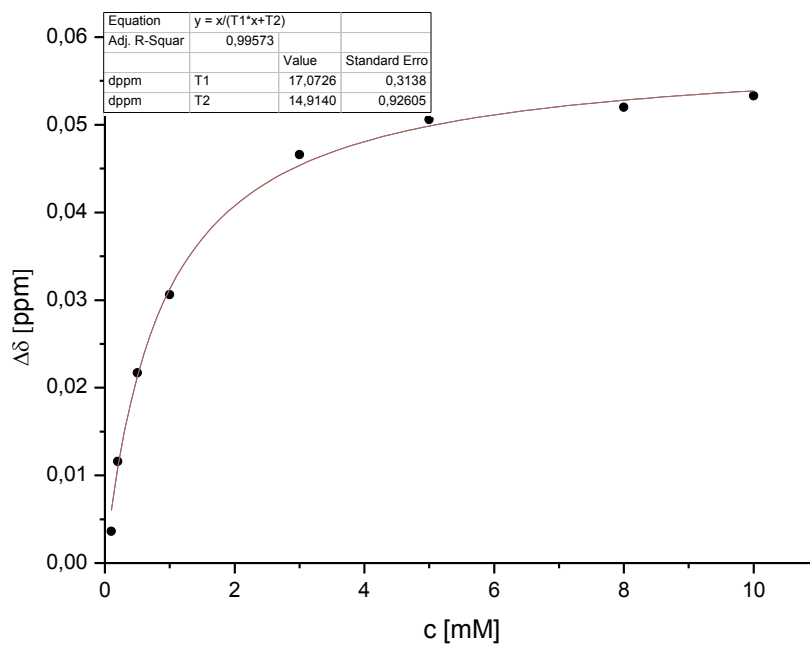
**Abb. 9. 2** (S,S)-88 mit Methyl- $\beta$ -D-ribopyranosid.



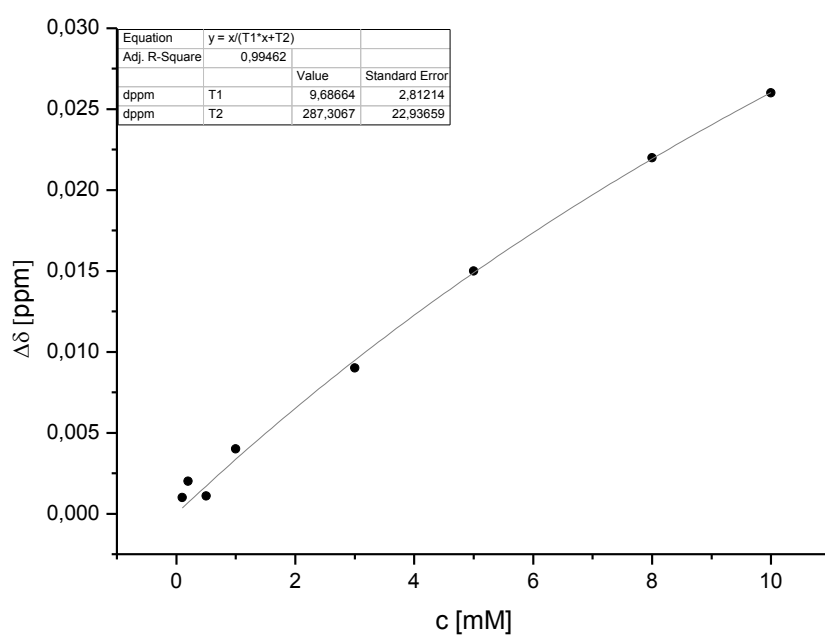
**Abb. 9. 3** (S,S)-88 mit Methyl- $\beta$ -D-xylopyranosid.



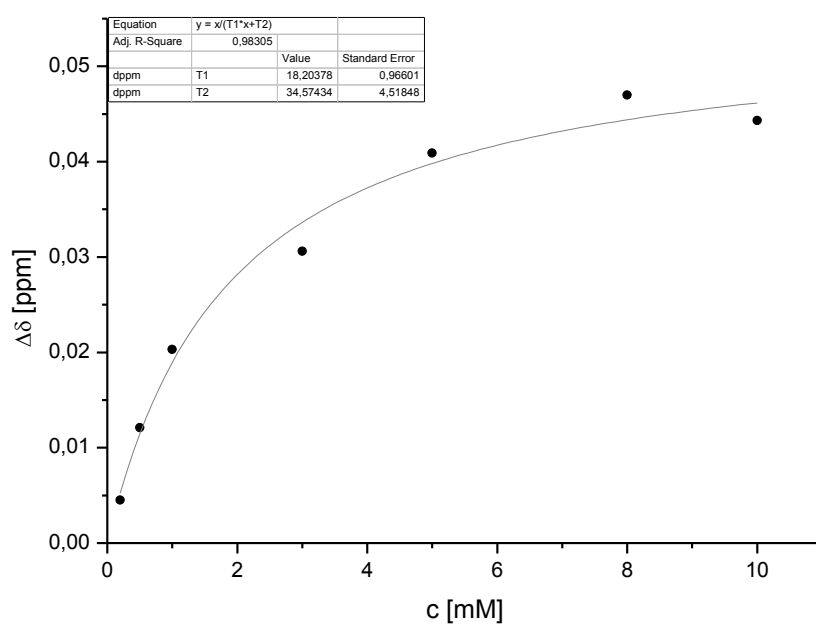
**Abb. 9. 4** (S,S)-**88** mit *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid.



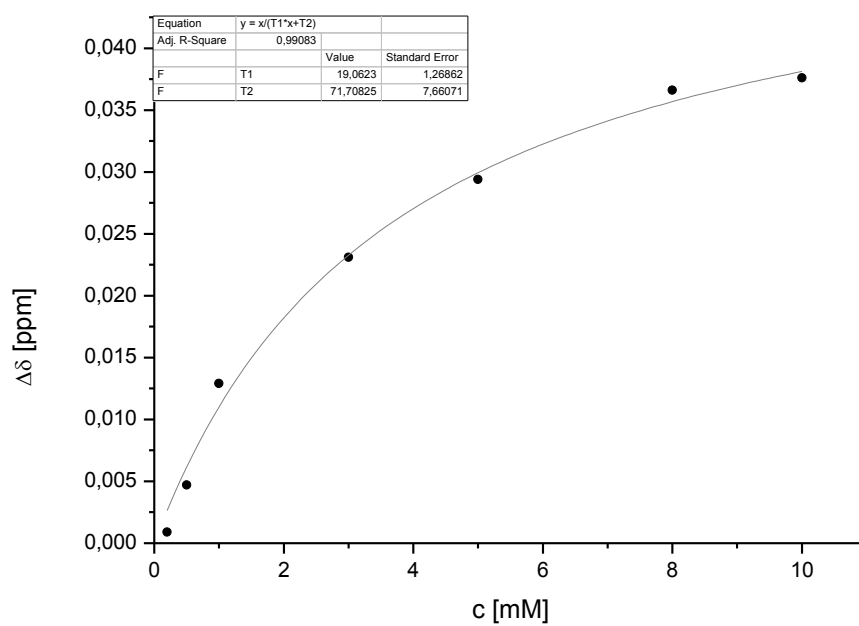
**Abb. 9. 5** (S,S)-**88** mit *n*-Octyl- $\beta$ -D-glucopyranosid.



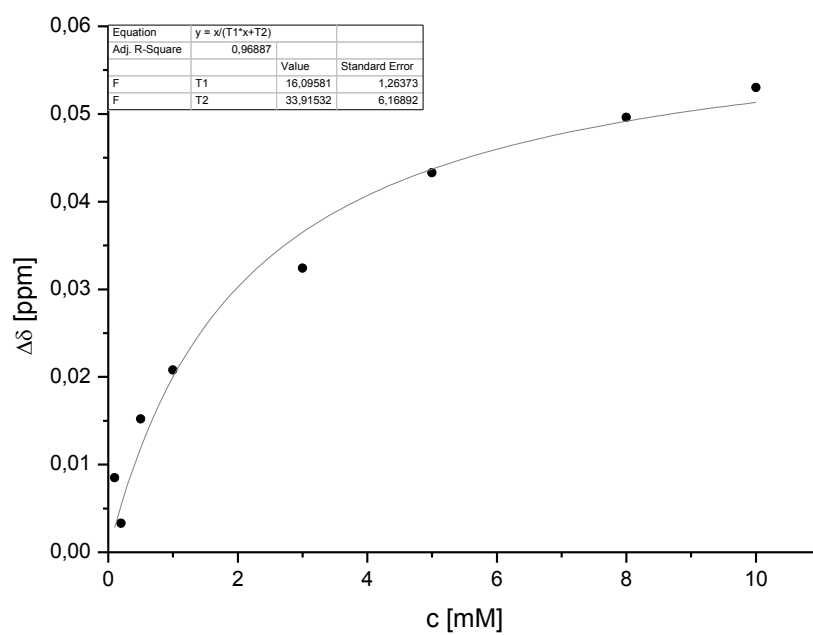
**Abb. 9. 6** (S,S)-88 mit *n*-Octyl- $\beta$ -D-mannopyranosid.



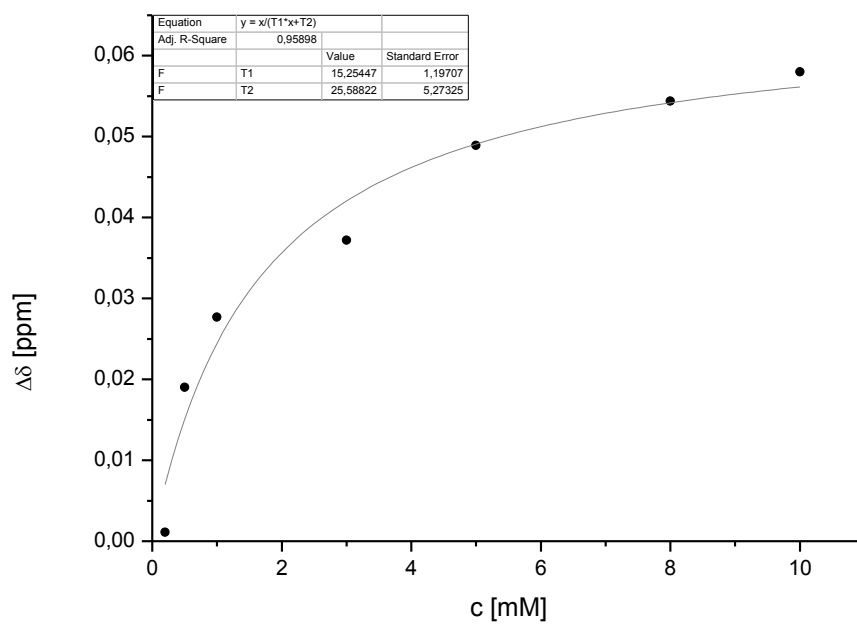
**Abb. 9. 7** (R,R)-88 mit Methyl- $\beta$ -D-galactopyranosid.



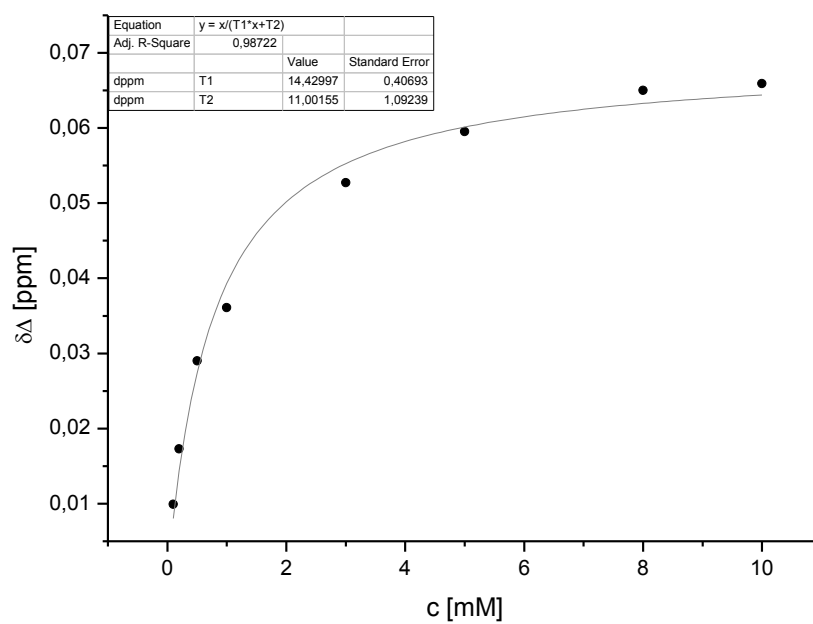
**Abb. 9. 8** (R,R)-**88** mit Methyl- $\beta$ -D-ribofuranosid.



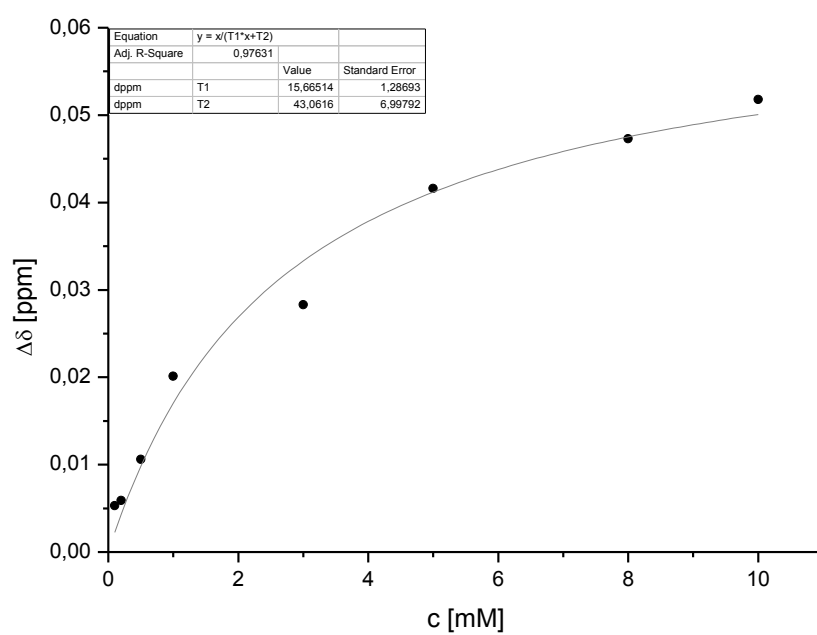
**Abb. 9. 9** (R,R)-**88** mit Methyl- $\beta$ -D-xylofuranosid.



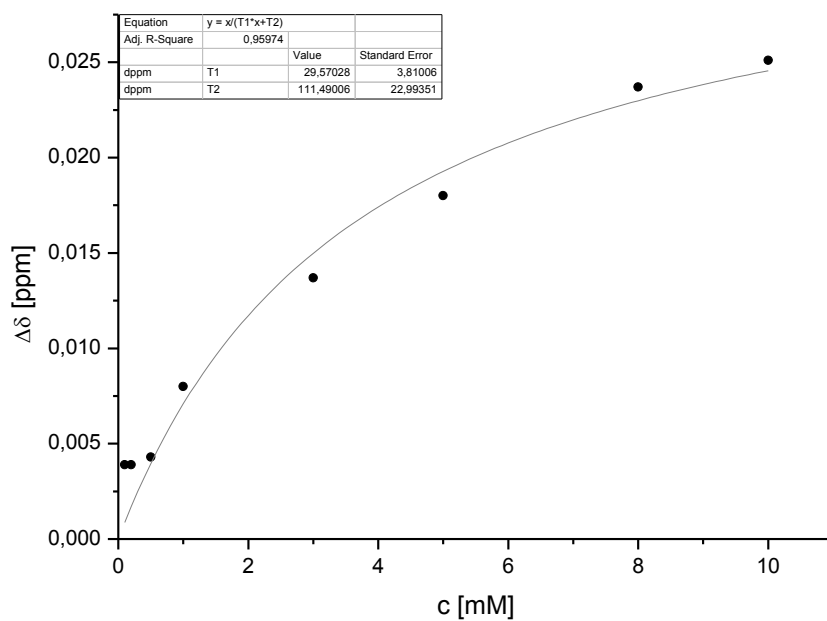
**Abb. 9. 10** (R,R)-**88** mit *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid.



**Abb. 9. 11** (R,R)-**88** mit *n*-Octyl- $\beta$ -D-glucopyranosid.

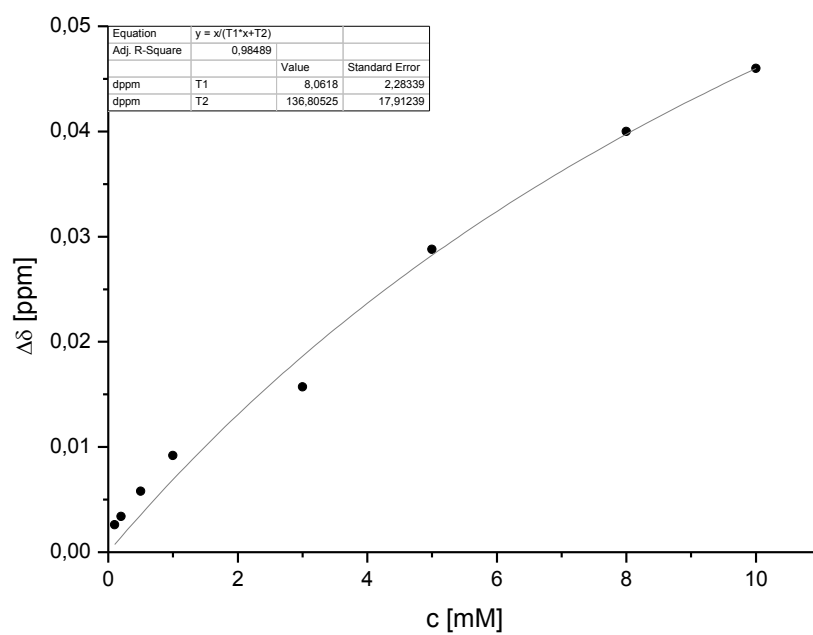


**Abb. 9.12** (S,S)-**82** mit Methyl- $\beta$ -D-galactopyranosid.

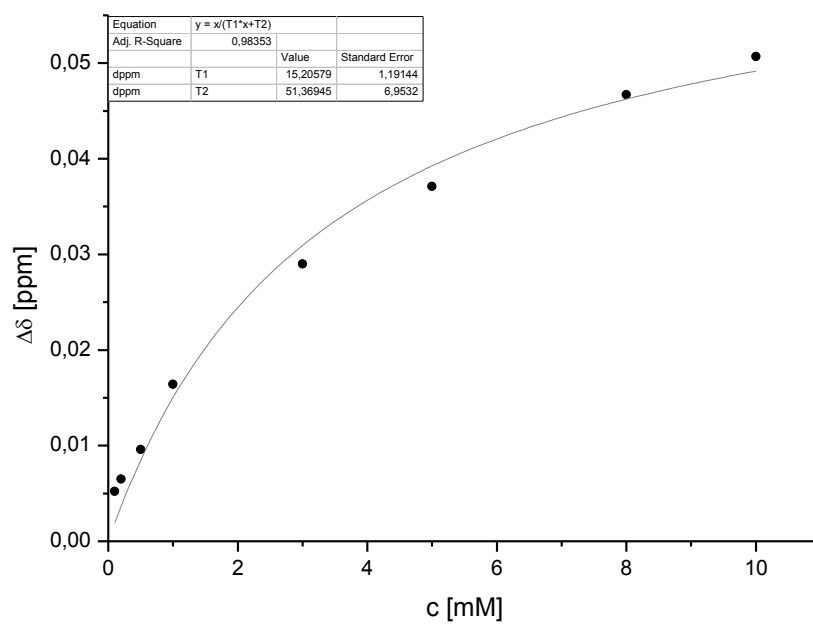


**Abb. 9.13** (S,S)-**82** mit Methyl- $\beta$ -D-ribosepyranosid.

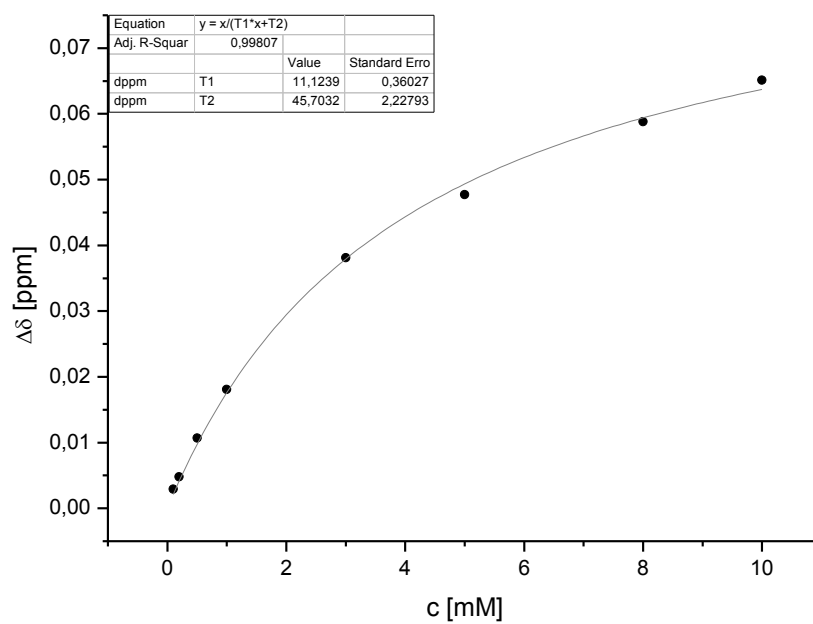




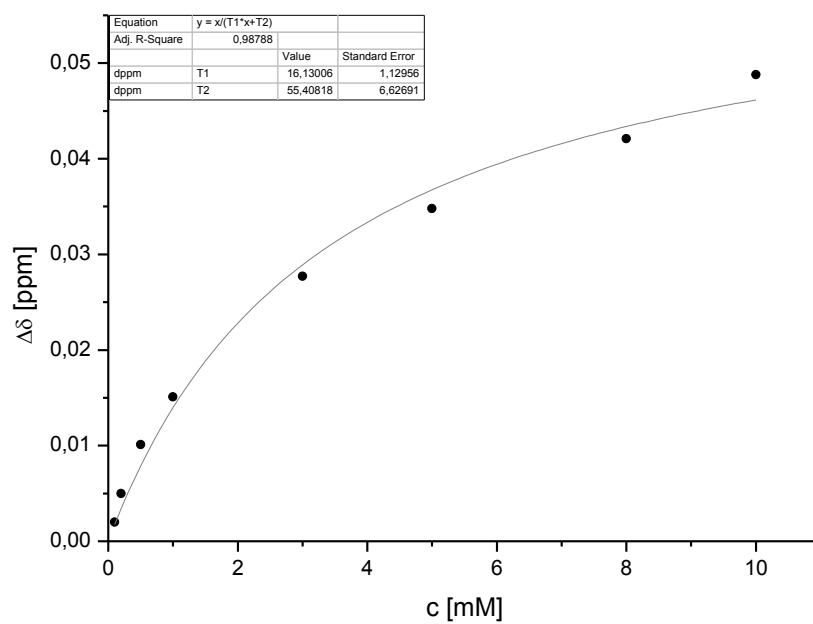
**Abb. 9. 14** (S,S)-**82** mit Methyl- $\beta$ -D-xylopyranosid.



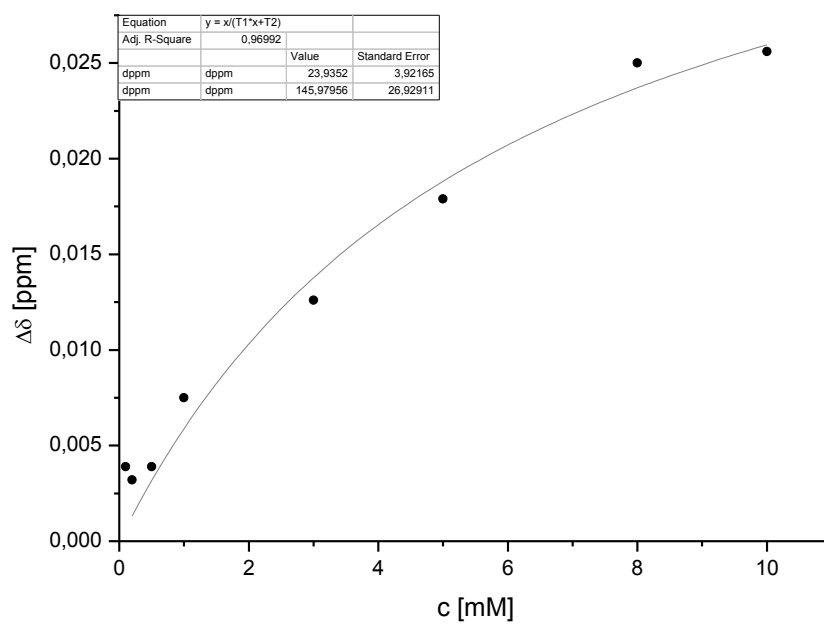
**Abb. 9. 15** (S,S)-**82** mit *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid.



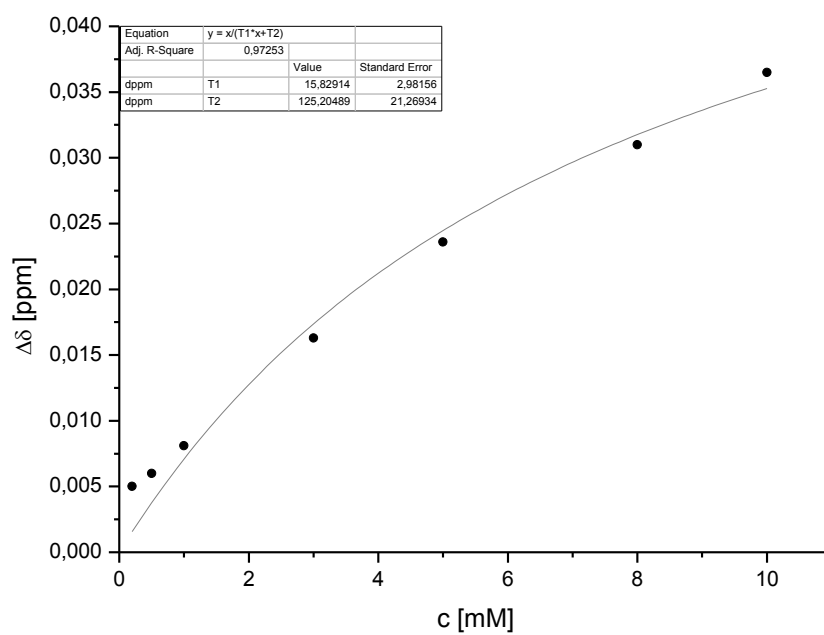
**Abb. 9. 16** (S,S)-82 mit *n*-Octyl- $\beta$ -D-glucopyranosid.



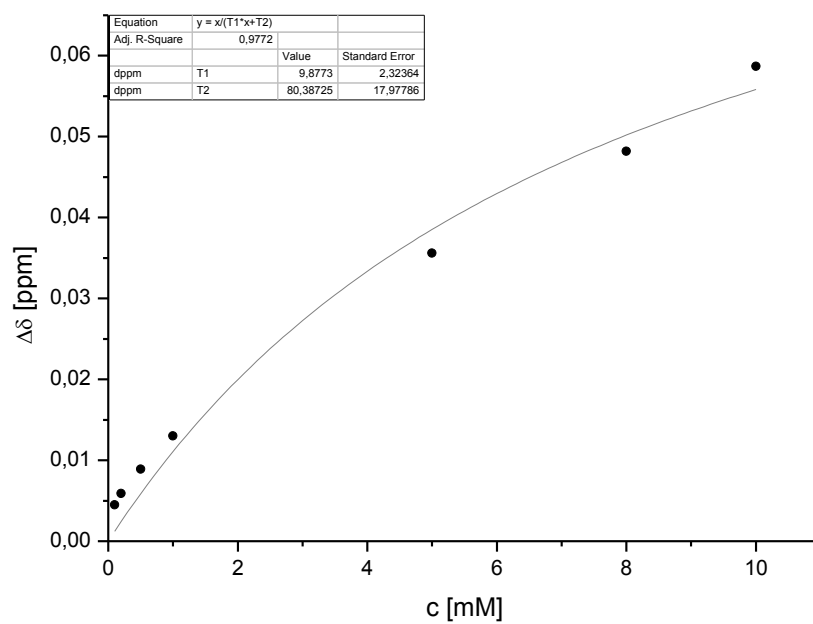
**Abb. 9. 17** (R,R)-82 mit Methyl- $\beta$ -D-galactopyranosid.



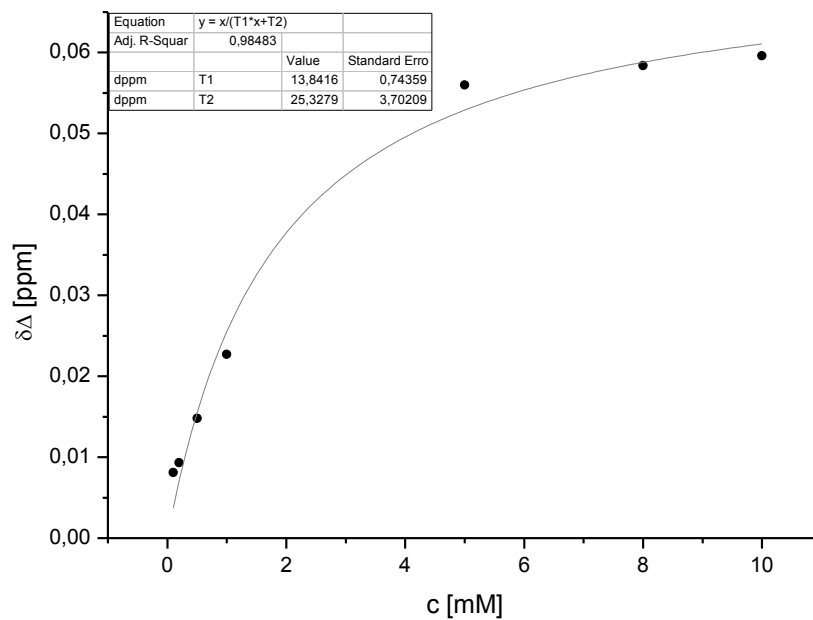
**Abb. 9. 18** (R,R)-**82** mit Methyl- $\beta$ -D-ribofuranosid.



**Abb. 9. 19** (R,R)-**82** mit Methyl- $\beta$ -D-xylofuranosid.

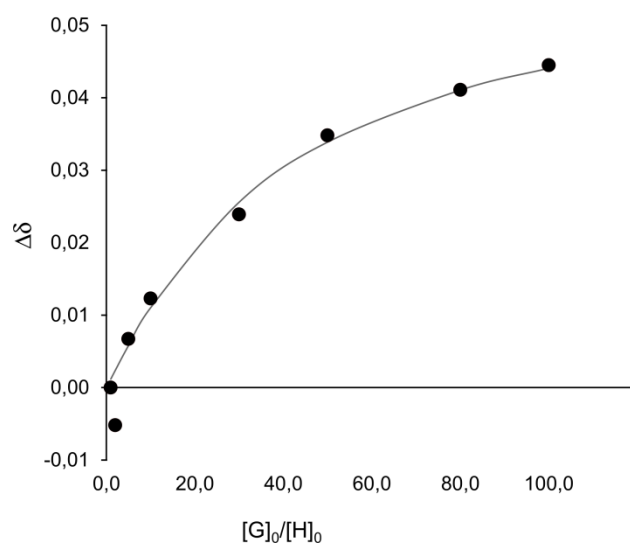


**Abb. 9. 20** (R,R)-**82** mit *n*-Octyl- $\beta$ -D-galactopyranosid.

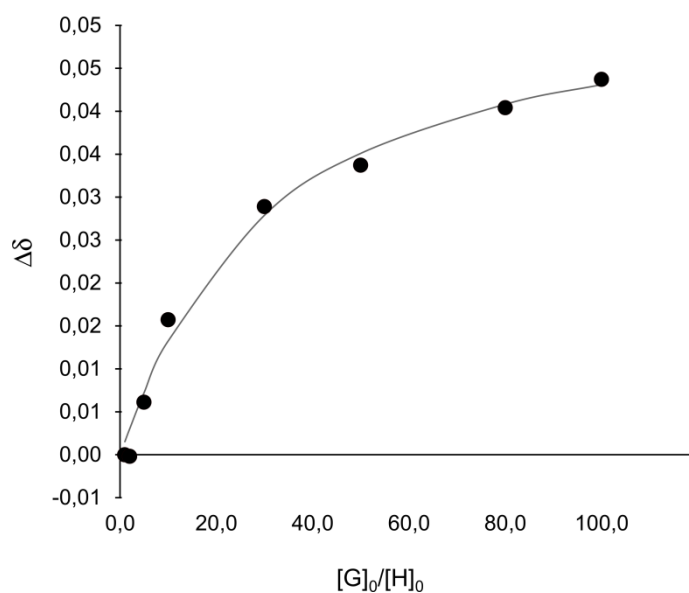


**Abb. 9. 21** (R,R)-**82** mit *n*-Octyl- $\beta$ -D-glucopyranosid.

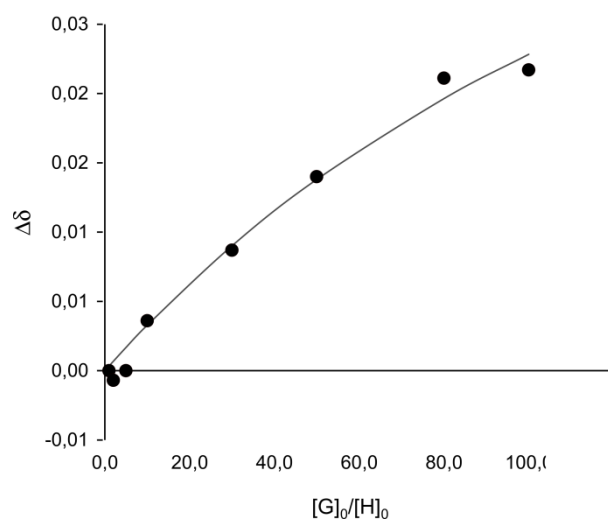
## 9.2 Auswertung der 2:1-Komplexe



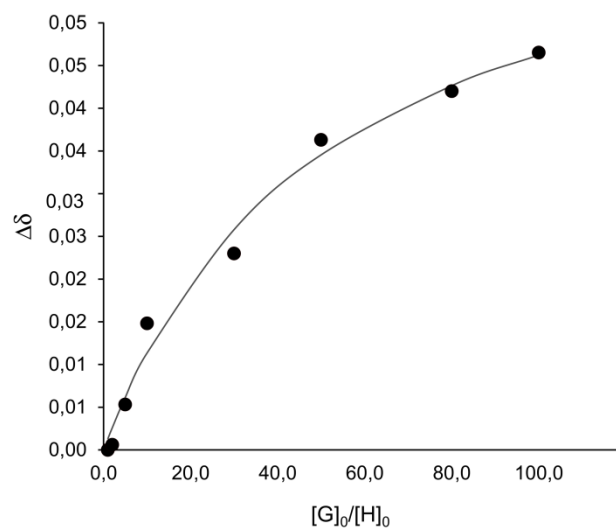
**Abb. 9. 22** (R,R)-**88** mit Methyl-D-β-xylopyranosid,  $K_1 = 400 \text{ M}^{-1}$ ,  $K_2 = 50 \text{ M}^{-1}$ .



**Abb. 9. 23** (S,S)-**88** mit Methyl-β-D-galactopyranosid,  $K_1 = 550 \text{ M}^{-1}$ ,  $K_2 = 20 \text{ M}^{-1}$ .



**Abb. 9. 24** (R,R)-**82** mit Methyl-β-D-ribofuranosid,  $K_1 = 76 \text{ M}^{-1}$ ,  $K_2 = 11 \text{ M}^{-1}$ .



**Abb. 9. 25** (S,S)-**82** mit Methyl-β-D-galactopyranosid,  $K_1 = 230 \text{ M}^{-1}$ ,  $K_2 = 10 \text{ M}^{-1}$ .

---